HTA-Bericht 98

medizinwissen

Entscheidungsanalytische Modellierung zur Evaluation der Langzeit-Effektivität und Kosten-Effektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik im Rahmen der Zervixkarzinom-früherkennung in Deutschland

Gaby Sroczynski, Petra Schnell-Inderst, Nikolai Mühlberger, Katharina Lang, Pamela Aidelsburger, Jürgen Wasem, Thomas Mittendorf, Jutta Engel, Peter Hillemanns, Karl-Ulrich Petry, Alexander Krämer, Uwe Siebert

Im Geschäftsbereich des Bundesministerium für Gesundheit

DIMDI deutsche agentur für HTA des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information

Schriftenreihe
Health Technology Assessment (HTA)
In der Bundesrepublik Deutschland

Entscheidungsanalytische Modellierung zur Evaluation der Langzeit-Effektivität und Kosten-Effektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland

Gaby Sroczynski[1], Petra Schnell-Inderst[1], Nikolai Mühlberger[1], Katharina Lang[2], Pamela Aidelsburger[2], Jürgen Wasem[3], Thomas Mittendorf[4], Jutta Engel[5], Peter Hillemanns[6], Karl-Ulrich Petry[7], Alexander Krämer[8], Uwe Siebert[1]

[1] UMIT – Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik, Department für Public Health, Informationssysteme und HTA, Hall i. T., Österreich

[2] CAREM GmbH, München-Sauerlach

[3] Lehrstuhl für Medizin-Management, Universität Duisburg-Essen

[4] Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie, Leibniz Universität Hannover; HERESCON GmbH, Hannover

[5] Tumorregister München (TRM)

[6] Medizinische Hochschule Hannover

[7] Frauenklinik, Klinikum der Stadt Wolfsburg, Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Hochschule Hannover

[8] Fakultät für Gesundheitswissenschaften, School of Public Health, AG2 Bevölkerungsmedizin und biomedizinische Grundlagen, Universität Bielefeld

Wir bitten um Beachtung

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI (www.dimdi.de – HTA) und in der elektronischen Zeitschrift GMS Health Technology Assessment (www.egms.de).

Die HTA-Berichte des DIMDI durchlaufen ein unabhängiges, grundsätzlich anonymisiertes Gutachterverfahren. Potentielle Interessenkonflikte bezüglich der HTA-Berichte werden dem DIMDI von den Autoren und den Gutachtern offengelegt. Die Literaturauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die durchgeführte Literaturrecherche erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Verantwortung für den Inhalt des Berichts obliegt den jeweiligen Autoren.

Die Erstellung des vorliegenden HTA-Berichts des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) erfolgte gemäß gesetzlichem Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000. Das Thema stammt aus dem öffentlichen Vorschlagsverfahren beim DIMDI, durch das Kuratorium HTA priorisiert und vom DIMDI beauftragt. Der Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

Herausgegeben vom
Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln

Das DIMDI ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

Kontakt

DAHTA
Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information
Waisenhausgasse 36-38a
50676 Köln

Tel: +49 221 4724-525
Fax: +49 2214724-340

E-Mail: dahta@dimdi.de
www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 98
ISSN: 1864-9645
1. Auflage 2010
DOI: 10.3205/hta000083L
URN: urn:nbn:de:0183-hta000083L7

© DIMDI, Köln 2010. Alle Rechte vorbehalten.

Inhaltsverzeichnis

1 Verzeichnisse VII
1.1 Tabellenverzeichnis VII
1.2 Abbildungsverzeichnis VIII
1.3 Abkürzungsverzeichnis IX
1.4 Glossar XI
2 Zusammenfassung 1
3 Abstract 3
4 Kurzfassung 5
4.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund 5
4.2 Wissenschaftlicher Hintergrund 5
4.3 Forschungsfragen 5
4.4 Methodik 6
4.5 Ergebnisse 7
4.5.1 Langzeit-Effektivität verschiedener Screeningstrategien 7
4.5.2 Kosten-Effektivität 8
4.5.3 Szenario- und Sensitivitätsanalysen 8
4.6 Diskussion 9
4.7 Schlussfolgerungen/Empfehlungen 10
5 Summary 12
5.1 Health policy 12
5.2 Scientific background 12
5.3 Research questions 12
5.4 Methods 13
5.5 Results 14
5.5.1 Effectiveness 14
5.5.2 Cost-effectiveness 14
5.5.3 Scenario and sensitivity analyses 15
5.6 Discussion 16
5.7 Conclusion/recommendations 16
6 Hauptdokument 18
6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund 18
6.2 Wissenschaftlicher Hintergrund 19
6.2.1 Gegenwärtiges Zervixkrebsscreening im Rahmen des Krebsfrüherkennungsprogramms in Deutschland 19
6.2.2 Nomenklatur, Diagnostik und Therapie 20
6.2.3 HPV-Typen, Viruslast und Verfahren der HPV-DNA-Diagnostik 22
6.2.4 Testgüte der HPV-DNA-Diagnostik im Vergleich zur Zytologie 24
6.2.5 Screeningstrategien für ein HPV-Primärscreening 24
6.3 Forschungsfragen 25
6.4 Methodik 26
6.4.1 Methodik der Markov-Modellierung 26
6.4.2 Entscheidungsanalytisches Markov-Modell 27
6.4.2.1 Wissenschaftliche Vorleistungen 27
6.4.2.2 Modellstruktur 27
6.4.2.3 Evaluierte Screeningstrategien 29
6.4.2.4 Weiteres Vorgehen nach initialem diagnostischen Testbefund 29
6.4.2.5 Modellparameter 33
6.4.2.5.1 Datenerhebung der Modellparameter 33
6.4.2.5.2 Stadienspezifische Progression, Regression und Entdeckungsraten 35
6.4.2.5.3 Benigne Hysterektomierate 36

6.4.2.5.4 Mortalität 37
6.4.2.5.5 Testgüte der Screeningverfahren 38
6.4.2.5.6 Testgüte für Abklärungsdiagnostik 40
6.4.2.5.7 Wahrscheinlichkeit, bei einer klinischen Untersuchung unabhängig vom diagnostischen Früherkennungstest, ein Zervixkarzinom zu entdecken 40
6.4.2.5.8 Teilnahmeraten an den Früherkennungsmaßnahmen für das Zervixkarzinom 40
6.4.2.5.9 Kosten 41
6.4.2.5.9.1. Mengengerüste 41
6.4.2.5.9.2. Preisgerüst 41
6.4.2.5.9.3. Aggregierte Kosten 43
6.4.2.6 Modellannahmen 44
6.4.2.6.1 Klassifikation 44
6.4.2.6.2 Progression/Regression 45
6.4.2.6.3 Unabhängigkeit wiederholter Testergebnisse 45
6.4.2.6.4 Behandlung 45
6.4.2.6.5 Entdeckung Zervixkarzinom 45
6.4.2.6.6 Mortalität 45
6.4.2.6.7 Kosten 45
6.4.3 Modellkalibrierung 46
6.4.4 Modellvalidierung 48
6.4.4.1 Zervixkarzinominzidenz 50
6.4.4.2 Verteilung der FIGO-Stadien 50
6.4.4.3 Prävalenzen der CIN-Stadien 51
6.4.4.4 HPV-Prävalenz 51
6.4.4.5 Lebenszeitrisiko für Zervixkarzinom 52
6.4.4.6 Lebenszeitrisiko für benigne Hysterektomie 52
6.4.5 Modellanalysen 52
6.4.5.1 Zielgrößen der Entscheidungsanalyse 52
6.4.5.2 Basisfallanalyse 53
6.4.5.3 Szenarioanalysen 53
6.4.5.3.1 Andere Werte für Sensitivität und Spezifität für Pap- und HPV-Test aus einer deutschen Studie 53
6.4.5.3.2 Andere Werte für Sensitivität und Spezifität für Pap- und HPV-Test aus einer deutschen Studie und Screeningbeginn ab einem Alter von 25 Jahren sowie die Variation der Teilnahmerate 53
6.4.5.4 Sensitivitätsanalysen 53
6.4.6 Evaluationsrahmen 54
6.4.6.1 Zeithorizont 54
6.4.6.2 Perspektive 54
6.4.6.3 Diskontierung 54
6.4.6.4 Gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft 54
6.4.7 Panel der Experten 55
6.4.8 Software 56
6.5 Ergebnisse 56
6.5.1 Basisfallanalyse 56
6.5.1.1 Reduktion des Lebenszeitrisikos für entdeckte Zervixkrebsfälle und Zervixkrebstodesfälle 57
6.5.1.2 Undiskontierte Restlebenserwartung 60
6.5.1.3 Diskontierte Lebenszeitkosten 61
6.5.1.4 Diskontiertes Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKEV) 62
6.5.2 Sensitivitätsanalysen 66
6.5.2.1 Einweg-Sensitivitätsanalysen 66
6.5.2.1.1 Kosten der Krebstherapie 66
6.5.2.1.2 Kosten des HPV-Tests 66
6.5.2.1.3 Teilnahmerate am Screening 67
6.5.2.1.4 HPV-Inzidenz 69
6.5.2.1.5 Alter bei Screeningbeginn 70
6.5.2.1.6 Alter bei Screeningende 72
6.5.2.1.7 Jährliche Diskontrate 74

6.5.2.2 Mehrweg-Sensitivitätsanalysen 75
6.5.2.2.1 Sensitivität und Spezifität des HPV-Tests 75
6.5.2.2.2 Sensitivität und Spezifität des Pap-Tests 76
6.5.2.3 Szenarioanalyse: Sensitivitäten und Spezifitäten von Pap- und HPV-Test aus einer deutschen Screeningstudie 76
6.5.2.4 Szenarioanalyse: Sensitivitäten und Spezifitäten von Pap- und HPV-Test aus einer deutschen Screeningstudie, Alter bei Screeningbeginn 25 Jahre, Variation der Teilnahmerate 78
6.5.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen 79
6.6 Diskussion und Beantwortung der Forschungsfragen 80
6.6.1 Modellvalidierung 81
6.6.2 Beantwortung der Forschungsfragen 81
6.6.2.1 Langzeit-Effektivität der verschiedenen Screeningstrategien 81
6.6.2.2 Kosten-Effektivität der verschiedenen Screeningstrategien 82
6.6.3 Sensitivitätsanalysen 83
6.6.3.1 Testgütewerte 83
6.6.3.2 Variation der HPV-Testkosten 84
6.6.3.3 Teilnahmerate am Screening 84
6.6.3.4 Alter bei Screeningbeginn 84
6.6.3.5 Jährliche Diskontrate 84
6.6.3.6 HPV-Impfung (verringerte HPV-Inzidenz) 84
6.6.4 Ergebnisse aus internationalen Studien 85
6.6.5 Internationale Leitlinienempfehlungen 86
6.6.5.1 Europäische Leitlinienempfehlungen 86
6.6.5.2 US-amerikanische Leitlinien 88
6.6.6 Limitationen 88
6.6.6.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität 88
6.6.6.2 Entscheidungsanalytische Modellierung 89
6.6.6.3 Modellannahmen 90
6.6.6.4 HPV-Impfung 91
6.6.6.5 Screeningteilnahmeverhalten 91
6.6.6.6 Sensitivität und Spezifität der Screeningtests 92
6.6.6.7 Versorgungspraxis nach initialem Screeningbefund 92
6.6.6.8 Kostendaten 92
6.7 Schlussfolgerungen/Empfehlungen 93
6.8 Danksagung 94
7 Literaturverzeichnis 96
8 Anhang 104
8.1 Literaturrecherche 104
8.1.1 Elektronische Datenbanken 104
8.1.2 Internetrecherche 106
8.1.3 Weitere Tabellen zu den Ergebnissen 108

1 Verzeichnisse

1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation (Münchner Nomenklatur) und Empfehlung zur Folgeuntersuchung.....20
Tabelle 2: Vergleich zytologischer (Münchener, Bethesda) und histologischer (WHO) Nomenklaturen[27] 21
Tabelle 3: Management von zervikalen intraepithelialen Neoplasien (aus: Interdisziplinäre S2k-Leitlinie Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale 2008[27]) 21
Tabelle 4: Operative Therapie des invasiven Zervixkarinoms nach interdiszplinärer S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms 2008[27] 22
Tabelle 5: Epidemiologische Klassifizierung der HPV-Typen bewertet durch die International Agency for Cancer Research der Weltgesundheitsorganisation 2009[12] 23
Tabelle 6: Empfehlungen zur weiteren Diagnostik abhängig vom zytologischen und vom HPV-Befund der interdisziplinären S2k-Leitlinie Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale 2008[27] 25
Tabelle 7: Im Modell verglichene Screeningstrategien.....29
Tabelle 8: Vorgehen nach initialem zytologischen Screeningtestergebnis (Pap-Testbefund allein).....30
Tabelle 9: Vorgehen nach initialem HPV-DNA-Testergebnis (HPV-Testbefund allein) 31
Tabelle 10: Vorgehen nach initialem zytologischen (Pap) und virologischen (HPV-DNA) Testbefund 32
Tabelle 11: Maßnahmen nach Kolposkopie-/Biopsiebefund 33
Tabelle 12: Jährliche Übergangswahrscheinlichkeiten im Markov-Modell 35
Tabelle 13: Altersspezifische jährliche benigne Hysterektomierate aufgrund anderer Ursachen als ein Zervixkarzinom 37
Tabelle 14: Jährliche Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Zervixkarzinomstadien (FIGO) 37
Tabelle 15: Sensitivität und Spezifität von HPV-DNA und Pap-Screeningtests für die Stadien CIN 1, CIN 2, CIN 3 und invasives Karzinom 38
Tabelle 16: Die bedingte Wahrscheinlichkeit, ein bestimmtes positives Testergebnis zu erhalten, unter der Voraussetzung eines bestimmten wahren Gesundheitszustandes für den Pap-Test aus Myers et al.[78] 39
Tabelle 17: Die bedingte Wahrscheinlichkeit, ein bestimmtes positives Testergebnis für eine Kombination aus Pap- und HPV-Test zu erhalten, unter der Voraussetzung eines bestimmten wahren Gesundheitszustandes nach Schneider et al.[97] 39
Tabelle 18: Wahrscheinlichkeit, ein Zervixkarzinom bei klinischer Untersuchung zu entdecken.....40
Tabelle 19: Altersspezifische durchschnittliche Teilnahmerate an der Früherkennung zum Zervixkarzinom[55] 40
Tabelle 20: Preiskataloge in Abhängigkeit von der Art der Leistungserbringung und dem Versicherungsverhältnis.....42
Tabelle 21: Anteile der Krankenversicherungsverhältnisse Gesamtdeutschland 43
Tabelle 22: Aggregierte Kosten für Screening, Diagnostik, Behandlung, Nachsorge und Palliativmaßnahmen des Zervixkarzinoms 43
Tabelle 23: Anpassung des Modells an deutsche Daten für eine ungescreente deutsche Population – Zervixkarzinominzidenz und FIGO-Stadienverteilung 47
Tabelle 24: Vergleich der Modellprädiktion für eine ungescreente deutsche Population mit externen Datenquellen (externe Modellvalidierung) 50
Tabelle 25: Sensitivitätsanalysen 54
Tabelle 26: Expertenliste – Interdisziplinäres Netzwerk German Cervical Cancer Screening Model 55
Tabelle 27: Reduktion des Lebenszeitrisikos an Zervixkrebs (FIGO IA und höher) zu erkranken und zu versterben (in %, gerundet) im Vergleich zu keinem Screening und jährlichem Pap-Screening bei verschiedenen Screeningstrategien.....59

Tabelle 28: Gewinn an Lebenserwartung (undiskontiert, gerundet) im Vergleich zu keinem Screening und im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening bei verschiedenen Screeningstrategien 60
Tabelle 29: Diskontierte absolute Lebenszeitkosten (in Euro): Rangfolge der Screeningstrategien 61
Tabelle 30: Basisfallanalyse: diskontierte IKEV (in Euro pro gewonnenes LJ) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte) 65
Tabelle 31: Sensitivitätsanalyse verdoppelte Kosten des HPV-Tests, diskontierte IKEV (in Euro pro LJ) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte) 66
Tabelle 32: Sensitivitätsanalyse für das Alter bei Screeningbeginn, IKEV (in Euro pro Lebensjahr) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte) 71
Tabelle 33: Sensitivitätsanalyse variierte Diskontrate IKEV (in Euro pro LJ) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte) 75
Tabelle 34: Sensitivitätsanalyse variierte Testgütekriterien des HPV-Tests: diskontierte IKEV (in Euro pro LJ) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte) 76
Tabelle 35: Sensitivitätsanalyse variierte Testgütekriterien des Pap-Tests: diskontierte IKEV (in Euro pro LJ) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte) 76
Tabelle 36: Szenarioanalyse mit Testgütekriterien für HPV- bzw. Pap-Test aus einer deutschen Screeningstudie[87]: diskontierte IKEV (in Euro pro LJ) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte) 78
Tabelle 37: Recherchestrategie in EMBASE 1998 bis 2009 Woche 7 mit Oberfläche Ovid am 20.02.2009 Begrenzung auf 2006 bis 2009 104
Tabelle 38: Recherchestrategie in MEDLINE und OLDMEDLINE mit Oberfläche Ovid am 20.02.2009 Begrenzung auf 2006 bis 2009 105
Tabelle 39: Auflistung der Internetquellen 106
Tabelle 40: Absolutes Lebenszeitrisiko an Zervixkrebs zu erkranken und zu versterben, absolute und relative Reduktion des Risikos im Vergleich zu keinem Screening 108
Tabelle 41: Undiskontierte absolute Restlebenserwartung und undiskontierte Kosten 109
Tabelle 42: Absolute und inkrementelle diskontierte Kosten und Lebenserwartung sowie IKEV* 109

1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Markov-Modell in Form eines Zustandsübergangsdiagramms....28
Abbildung 2: Anpassung des Modells an deutsche Daten für eine ungescreente deutsche Population – altersspezifische Zervixkarzinominzidenz 47
Abbildung 3: Anpassung des Modells an deutsche Daten für eine ungescreente deutsche Population – altersspezifische HPV-Prävalenz 48
Abbildung 4: Vom kalibrierten Modell für eine ungescreente deutsche Population prädizierte altersspezifische HPV- und CIN-Prävalenz 49
Abbildung 5: Vom kalibrierten Modell für eine ungescreente deutsche Population prädizierte altersspezifische Inzidenz und Verteilung der FIGO-Stadien 49
Abbildung 6: Vergleich der vom kalibrierten Modell prädizierten altersspezifischen HPV-Prävalenz mit externen deutschen Daten (externe Modellvalidierung) 51
Abbildung 7: Effizienzkurvendiagramm: diskontierte Lebensjahre und diskontierte Kosten 63
Abbildung 8: Effizienzkurvendiagramm: Reduktion Lebenszeitrisiko entdeckter Zervixkrebsfälle und diskontierte Kosten 64
Abbildung 9: Sensitivitätsanalyse: Teilnahmerate (in %) versus undiskontierte Lebenserwartung (in LJ) 67
Abbildung 10: Sensitivitätsanalyse: Teilnahmerate (in %) versus Reduktion des Lebenszeitrisikos für das Auftreten von Zervixkrebs (in %) 68
Abbildung 11: Sensitivitätsanalyse: Teilnahmerate (in %) am Screening versus diskontiertes IKEV (in Euro/LJ) 69
Abbildung 12: Sensitivitätsanalyse: Diskontiertes IKEV (in Euro/LJ) der Strategien bei Reduktion der HPV-Inzidenz (in %) 70

Abbildung 13: Sensitivitätsanalyse für Alter bei Screeningbeginn, Reduktion des Risikos für entdeckte Zervixkrebsfälle (%) 72
Abbildung 14: Sensitivitätsanalyse für die obere Altersgrenze des Zervixkrebsscreenings, diskontierte inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse (in Euro pro Lebensjahr) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte) 73
Abbildung 15: Sensitivitätsanalyse für die obere Altersgrenze des Zervixkrebsscreenings, Reduktion des Risikos für entdeckte Zervixkrebsfälle (%) 74
Abbildung 16: Effizienzkurvendiagramm für die Szenarioanalyse mit Testgütekriterien für HPV- bzw. Pap-Test aus einer deutschen Screeningstudie[87]: Diskontierte Lebensjahre und diskontierte Kosten 77
Abbildung 17: Effizienzkurvendiagramm für die Szenarioanalyse mit Testgütekriterien für HPV- bzw. Pap-Test aus einer deutschen Screeningstudie[87]: Reduktion des Lebenszeitrisikos für entdeckte Zervixkrebsfälle und diskontierte Kosten 77
Abbildung 18: Sensitivitätsanalyse für die Teilnahmerate, Szenarioanalyse mit dem Alter bei Screeningbeginn von 25 Jahren, Testgütekriterien für HPV- bzw. Pap-Test aus einer deutschen Screeningstudie[87] 79

1.3 Abkürzungsverzeichnis

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ASC-H	Atypical squamous cells, cannot rule out a high grade lesion
ASC-US	Atypical squamous cells of undetermined significance
BIP	Bruttoinlandsprodukt
BKK	Betriebskrankenkasse
BMGS	Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherheit
CE-Zertifikat	Conformité Européenne, Übereinstimmung mit EU-Richtlinien ist nachgewiesen
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie, engl.: Cervical intraepithelial neoplasia
CIS	Carcinoma in situ
DAE	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DALY	Disabling life-year
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Diag.	Diagnostiziertes Zervixkarzinom
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKG	Deutsche Krebshilfe e. V.
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRG	Diagnosed related groups
DZFA	Deutsches Zentrum für Altersforschung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBP	Britisches Pfund
GCCSM	German Cervical Cancer Screening Model
G-DRG	German diagnosis related groups

Abkürzungsverzeichnis – Fortsetzung

GfV	Gesellschaft für Virologie e. V.
GKR	Gemeinsames Krebsregister
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V.
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HC	Hybrid Capture
HPV	Humanes Papillomavirus
HR	Hochrisiko, engl.: High risk
HSIL/HG-SIL	High-grade squamous intraepithelial lesion
HTA	Health Technology Assessment
IARC	International Agency for Research on Cancer (Weltgesundheitsorganisation [WHO])
ICD-10	International classification of diseases, 10. Auflage
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
IKEV	Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis
IN	Intraepitheliale Neoplasie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
J	Jahr
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
KL	Keine Läsion
LEEP	Loop electrosurgical excision procedure
LJ	Lebensjahr
LLETZ	Large loop excision of the transformation zone
LSIL/LG-SIL	Low-grade squamous intraepithelial lesion
LT	Lebenstag
LYG	Life years gained
MHH	Medizinische Hochschule Hannover
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OP	Operation
Pap	Test nach Papanicolaou
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PKV	Private Krankenversicherung
QALY	Qualitätsadjustiertes Lebensjahr, engl.: Quality adjusted life years
RKI	Robert-Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
Und.	Nichtdiagnostiziertes Zervixkarzinom
USD	Amerikanischer Dollar
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Yr	Year

1.4 Glossar

Atypical squamous cells, cannot rule out a high grade lesion (ASC-H)	Mögliches Ergebnis des Abstrichs nach Papanicolaou in der Bethesda-Klassifikation. Bezeichnet atypische Zellen, wobei Unsicherheit besteht, ob präkanzeröse Zellen vorhanden sind.
Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US)	Mögliches Ergebnis des Abstrichs nach Papanicolaou in der Bethesda-Klassifikation. Benennt atypische Zellen, die leichte Zellveränderungen mit unbekannter Ursache bezeichnen.
Basisfallanalyse	Analyse eines entscheidungsanalytischen Modells unter Verwendung der wahrscheinlichsten Struktur und Parameterannahmen. Eine Variation der Annahmen ist im Rahmen von Sensitivitätsanalysen möglich, deren Ergebnisse dann mehr oder weniger vom Ergebnis der Basisfallanalyse abweichen.
Benigne Hysterektomie	Entfernung der Gebärmutter bei gutartiger Erkrankung.
Differenzialkolposkopie	Inspektion der Scheide und des Gebärmutterhalses mithilfe eines speziellen Untersuchungsmikroskops (Kolposkop) mit gezielter Entnahme von Gewebeproben aus allen verdächtig erscheinenden Bereichen.
Diskontierung	Rechenmethode, um Kosten und medizinischen Nutzen, die bei verschiedenen medizinischen Interventionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten anfallen und daher unterschiedlich präferiert werden, vergleichbar zu machen. Die zukünftigen Werte für Kosten und medizinischen Nutzen werden durch Verwendung einer angemessenen Diskontrate geringer gewichtet als Werte in der Gegenwart und in den entsprechenden Gegenwartswert (Barwert) umgerechnet.
Diskontrate	Rate, die verwendet wird, um aus zukünftigen Kosten und/oder Nutzeneinheiten den Gegenwartswert (Barwert) zu ermitteln. Der Gegenwartswert berechnet sich folgendermaßen: $GW = K / (1+r)^{n}$; GW = Gegenwartswert (Barwert). K = Kosten zum jeweiligen Zeitpunkt des Auftretens. r = jährliche Diskontrate. n = Laufzeit. Bei der Wahl der Diskontrate kann man sich an verschiedenen Größen orientieren, z. B. der Rendite langfristiger Staatspapiere oder staatlicher Vorgaben. Meist werden die Werte 3 % oder 5 % verwendet. Bei der Betrachtung langer Zeiträume weisen undiskontierte und diskontierte Werte in der Regel beträchtliche Unterschiede auf.
Dominanz	Unter Dominanz versteht man den Fall, dass eine Strategie weniger effektiv und gleichzeitig teurer ist als eine andere.
Dysplasie	(1) Zellveränderungen mit Störung der Zellreifung und Zellschichtung, (2) Fehlbildung eines Organs oder Gewebes.
Entscheidungsanalyse	Systematischer, expliziter und quantitativer Ansatz zur Entscheidungsfindung unter Unsicherheit. Die Wahrscheinlichkeiten der möglichen Ereignisse werden mit den Konsequenzen dieser Ereignisse dargestellt. Die Entscheidungsanalyse verwendet probabilistische Modelle (Entscheidungsbaum, > Markov-Modell) zur Analyse von Primär- und/oder Sekundärdaten.

Glossar – Fortsetzung

Erweiterte Dominanz	Unter erweiterter Dominanz versteht man den Fall, dass eine Strategie weniger kosteneffektiv ist als eine teurere Strategie mit höherem Nutzen (erweiterte Dominanz). Eine im erweiterten Sinn dominierte Strategie ist weniger effektiv und teurer, als eine gewichtete Linearkombination zweier konkurrierender Strategien.
Gesundheitszustand	Zustand der Gesundheit eines Individuums zu einem bestimmten Zeitpunkt. Zur einfacheren Durchführung von Entscheidungsanalysen wird meist eine überschaubare Zahl von diskreten Gesundheitszuständen verwendet, die dann mit Nutzwerten besetzt werden können.
High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)	Umfasst in Bethesda-Klassifikation moderate und höhergradige abnormale präkanzeröse Zellveränderungen, CIN 2, CIN 3 und CIS. HSIL ist häufiger mit Fortdauer der HPV-Infektion und mit Progression assoziiert.
Hybridisierung	Molekulargenetisches Verfahren zum Nachweis der strukturellen Verwandtschaft von Nukleinsäuren.
Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKEV)	Der Quotient aus der Kosten- (inkrementelle Kosten) und der Effektivitätsdifferenz (inkrementelle Effektivität) einer Technologie im Vergleich zu einer anderen. Dieser beziffert die zusätzlichen Kosten, die für eine zusätzliche Einheit Gesundheit aufgebracht werden müssen.
Intraepitheliale Neoplasie (IN)	Nichtinvasive präkanzeröse Epithelveränderungen verschiedener Organe, die mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergehen. Damit sind histo- und zytomorphologisch fassbare Veränderungen gemeint, die durch atypisch gesteigerte Zellproliferation zu einer Störung der normalen Epitheldifferenzierung und zu zellulären Atypien führen.
Inzidenz	Die Inzidenz ist definiert als die Anzahl neuer Krankheitsfälle, die in einem bestimmten Zeitraum auftreten, bezogen auf die Bevölkerung mit gleichem Erkrankungsrisiko.
Konfidenzintervall (KI)	Wird auch als Vertrauensintervall oder Bereichsschätzer bezeichnet. Das 95 %-Konfidenzintervall ist der Bereich um einen erhobenen Punktschätzer (z. B. gemessene Sensitivität in einer Stichprobe), in dem der wahre Wert der Grundgesamtheit mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % liegt.
Konisation	Chirurgisches Entfernen eines Gewebekegels; meistens aus dem Gebärmutterhals.
Läsionen	Schädigung oder Verletzung von Gewebe.
Likelihood	Bedingte Wahrscheinlichkeit, ein Testergebnis zu erhalten unter der Bedingung, dass ein bestimmtes Erkrankungsstadium vorliegt.
Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)	Umfasst in der Bethesda-Klassifikation abnormale Zellveränderungen geringeren Ausmaßes, die typischerweise mit einer HPV-Infektion assoziiert sind und CIN 1. LSIL ist eher mit vorübergehenden HPV-Infektionen assoziiert.
Markov-Annahme	Die Annahme, dass die > Übergangswahrscheinlichkeiten in > Markov-Modellen nicht von den in vorangegangenen Zyklen durchlaufenen > Gesundheitszuständen abhängen, sondern einzig und allein von den Gegebenheiten im aktuellen Zyklus („Gedächtnislosigkeit bezüglich früherer Zyklen“).

Glossar – Fortsetzung

Markov-Modell	Mathematischer Modelltyp der Entscheidungsanalyse bestehend aus Gesundheitszuständen und dazwischen möglichen Übergängen (Zustandübergangsmodell). In einer Computersimulation durchlaufen hypothetische Patienten die Gesundheitszustände in bestimmten Zeitintervallen (Zyklen) und kumulieren dabei Lebenszeit, Lebensqualität und Kosten. Diese können dann zwischen den verschiedenen Strategien verglichen werden. Markov-Modelle sind anzuwenden, (i) wenn das Entscheidungsproblem Risiken im Zeitverlauf beinhaltet, (ii) wenn der Zeitpunkt des Ereignisauftritts eine Rolle spielt (Time-to-event) oder (iii) wenn relevante Ereignisse mehr als einmal auftreten können.
Metaanalyse	Eine Metaanalyse ist ein statistisches Verfahren, um die Effekte aus verschiedenen, aber vergleichbaren Studien quantitativ zusammenzufassen (Pooling). Das Ziel einer Metaanalyse ist es, durch Poolen der Daten deren statistische Aussagekraft zu erhöhen.
Outcome	Hier: Zielgröße, Ergebnisgröße.
Perspektive	Blickwinkel bzw. Sichtweise, aus der eine Entscheidungsanalyse bzw. eine gesundheitsökonomische Evaluation durchgeführt wird. Beispiele: Perspektive der Patienten, Leistungserbringer, Kostenträger, Hersteller von Arzneimitteln und medizinischen Geräten, Arbeitgeber, Gesundheitsbehörden, Gesellschaft. Die gesamtgesellschaftliche Perspektive ist die umfassendste.
Plattenepithel	Ein- oder mehrschichtiges Deckgewebe, innerer und äußerer Körperoberflächen bestehend aus flachen Zellen.
Präkanzerose	Gewebeveränderung oder Tumor, der eine mögliche Vorstufe einer Krebserkrankung darstellt oder sich im Übergangsstatus zum Krebs befindet.
Prävalenz	Zahl der erkrankten Personen innerhalb der Bevölkerung zu einer bestimmten Zeit, geteilt durch die Anzahl der Gesamtbevölkerung zu dieser Zeit.
Primer	Oligonukleotid, das als Startpunkt für ein DNA-replizierendes Enzym fungiert. In der Polymerase-Kettenreaktion wird hiermit der spezifische DNA-Abschnitt erkannt, der repliziert werden soll.
Screening	Auf eine bestimmte Krankheit ausgerichtete Untersuchungsmethode, die in einem möglichst großen bzw. gefährdeten Bevölkerungsteil (noch) beschwerdefreie Krankheitsträger möglichst früh erfassen soll.
Sensitivität	Fähigkeit eines Tests, in einer Gruppe von erkrankten Personen diese zutreffend als krank zu erkennen. Definiert als der Anteil an Kranken, die als solche vom Test erkannt werden.
Sensitivitätsanalyse	Untersuchung der Auswirkung von Modellannahmen auf den Entscheidungsausgang. Strukturelle Annahmen und numerische Parameter werden über einen gewissen Bereich variiert. Wichtige Ziele dabei sind die Prüfung der Stabilität der Entscheidung, die Identifizierung einflussreicher Parameter und die Ermittlung von Schwellenwerten.
Spezifität	Fähigkeit eines Tests, in einer Gruppe von Gesunden diese zutreffend als gesund zu erkennen. Definiert als der Anteil nichterkrankter Personen, die vom Test richtig als „negativ“ eingestuft werden.
Szenarioanalyse	Im Kontext dieses Berichts: Verwendung anderer „Screening policies“, wie beispielsweise andere Altersgrenzen für das Screening.
Übergangswahrscheinlichkeit	Die Wahrscheinlichkeit, in einem bestimmten Zeitintervall von einem bestimmten > Gesundheitszustand in einen anderen bestimmten Gesundheitszustand zu wechseln (siehe auch Markov-Modell).

Glossar – Fortsetzung

Webgrouper	Im Internet verfügbarer Grouper, der zur Klassifizierung von Fallpauschalen verwendet werden kann
Zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN)	Die IN des Plattenepithels der Zervix ist HPV-assoziiert und wird in drei Stufen unterteilt: CIN 1 (Atypie auf das basale Epitheldrittel beschränkt), CIN 2 (Atypie im basalen und mittleren Drittel), CIN 3 (Atypie erfasst das oberflächliche Epitheldrittel. Unter CIN 3 fällt auch das Carcinoma in situ (CIS), bei dem die normale Epithelarchitektur komplett aufgehoben ist. Die IN sind auf das Epithel beschränkt, die Basalmembran ist intakt und dementsprechend besteht kein Risiko für eine Metastasierung.
Zervix (uteri)	(Gebärmutter-)Hals
Zykluslänge	Länge der Zeitintervalle (Zyklen) eines Markov-Modells.
Zytologisches Screening	Mikroskopische Untersuchung von Zellen aus Abstrichen oder Blut auf krankhafte Veränderungen zur Früherkennung von Krankheitsträgern. In Deutschland wird das Zervixkrebsscreening nach der Methode von Papanicolaou durchgeführt.

2 Zusammenfassung

Hintergrund

Eine persistente Infektion mit einem Hochrisikotyp des Humanen Papillomavirus (HPV) ist mit der Entwicklung von Zervixkrebs und seinen Vorstufen assoziiert. Die HPV-DNA-Diagnostik (DNA = Desoxyribonukleinsäure) erzielte in Studien eine höhere Sensitivität als die aktuell eingesetzte Zytologie, jedoch eine geringere Spezifität. Ihr Einsatz als Primärscreeningverfahren in der Zervixkarzinomfrüherkennung wird aktuell diskutiert. Eine systematische Evaluation der Langzeit-Effektivität und Kosten-Effektivität der HPV-DNA-Diagnostik allein oder in Kombination mit der Zytologie als Primärscreeningverfahren in der Zervixkarzinomfrüherkennung für den Kontext des deutschen Gesundheitssystems sollte erfolgen.

Forschungsfragen

Wie sind die medizinische Langzeit-Effektivität (Reduktion des Lebenszeitrisikos für Zervixkarzinom und Mortalität durch Zervixkarzinom, gewonnene Lebenserwartung) und Kosten-Effektivität (Euro pro gewonnenes Lebensjahr [LJ]) der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren in der Zervixkarzinomfrüherkennung im Kontext des deutschen Gesundheitssystems zu bewerten? Wie kann die Screeningstrategie bezüglich der Testkombination, oberen und unteren Altersgrenzen und dem Screeningintervall optimiert werden. Welche Empfehlungen sind hieraus für den deutschen Kontext abzuleiten?

Methodik

Ein für den Kontext des deutschen Gesundheitssystems publiziertes und validiertes entscheidungsanalytisches Modell wird für den natürlichen Krankeitsverlauf der HPV-Infektion und der Zervixkarzinomentwicklung erweitert und adaptiert, um verschiedene Screeningstrategien, die sich hinsichtlich der Screeningintervalle und der Algorithmen der Testverfahren unterscheiden, zu evaluieren. Es werden Zytologie allein, HPV-Screening allein oder in Kombination mit der Zytologie sowie HPV-Screening mit zytologischer Triage von HPV-positiven Frauen evaluiert. Deutsche klinische, epidemiologische und ökonomische Daten gehen in das Modell ein. Mangels individueller Daten zur Teilnahmerate in Deutschland wird diese unabhängig von der Geschichte der Screeninganspruchnahme modelliert. Daten zur Testgüte werden internationalen Metaanalysen entnommen. Zielparameter der Analysen sind die Reduktion des Lebenszeitrisikos für Zervixkrebs und Tod durch Zervixkrebs, Restlebenserwartung, Lebenszeitkosten und das diskontierte inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKEV). Es wird die Perspektive des Kostenträgers eingenommen und eine jährliche Diskontierung von 3 % gewählt. Zur Untersuchung der Robustheit der Analyseergebnisse und zur Identifikation von weiterem Forschungsbedarf werden umfangreiche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Ergebnisse

In der Basisfallanalyse erzielt Screening im Vergleich zu keinem Screening eine Reduktion des Zervixkrebsrisikos von 53 % bis 97 %. Die diskontierten IKEV liegen zwischen 2.600 Euro/LJ (Zytologie allein alle fünf Jahre) und 155.500 Euro/LJ (für jährliche Zytologie im Alter von 20 bis 29 Jahren und jährliches HPV-Screening ab dem Alter von 30 Jahren). Die jährliche Zytologie, wie derzeit in Deutschland empfohlen, wird von anderen Screeningstrategien dominiert. In Sensitivitätsanalysen zeigt sich ein Einfluss von relativer Sensitivitätserhöhung des HPV-Tests versus Zytologie, HPV-Testkosten, Teilnahmerate, HPV-Inzidenz und der jährlichen Diskontrate auf die Analyseergebnisse. Auch das Alter bei Screeningbeginn beeinflusste die Ergebnisse. In der Szenarioanalyse mit Testgütekriteriendaten aus deutschen Studien (niedrigere relative Sensitivität von Pap- versus HPV-Test) werden alle Zytologiestrategien von HPV-Screeningstrategien dominiert. HPV-Screening im 1-, 2- oder 3-Jahres-Intervall ist effektiver als jährliche Zytologie. Bei höherer Teilnahmerate könnte ein längeres, bei niedriger Teilnahmerate ein kürzeres Screeningintervall sinnvoller und kosteneffektiver sein. Bei einer Reduktion der HPV-Inzidenz um mehr als 70 % ist ein dreijährliches HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren und zweijährliche Zytologie im Alter von 20 bis 29 Jahren kosteneffektiv. Mit steigender Diskontrate nimmt das IKEV der verschiedenen Strategien zu. Die Erhöhung des Alters für

den Screeningbeginn auf 25 Jahre hat keinen relevanten Effektivitätsverlust zur Folge und reduziert den Ressourcenverbrauch. Mit einem IKEV von 23.400 Euro/LJ könnte das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren und Zytologie im Alter von 25 bis 29 Jahren jeweils im 2-Jahres-Intervall unter Berücksichtigung von Effektivität und Kosten-Effektivität die optimale Strategie sein.

Schlussfolgerungen

Auf der Grundlage der Analyseergebnisse dieses HTA-Berichts ist das HPV-basierte Zervixkrebsscreening effektiver als die Zytologie und als kosteneffektiv zu bewerten, wenn es je nach gesellschaftlicher Zahlungsbereitschaft mit Screeningintervallen von zwei oder mehr Jahren durchgeführt wird. Die Erhöhung des Alters für den Screeningbeginn auf 25 Jahre hat keinen relevanten Effektivitätsverlust zur Folge, spart aber Ressourcen. Für den deutschen Screeningkontext könnte HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren und Zytologie im Alter von 25 bis 29 Jahren jeweils im 2-Jahres-Screeningintervall eine optimale Strategie sein. Eine Verlängerung des Screeningintervalls auf drei Jahre wäre nur bei einer hohen Screeningteilnahmerate oder einer größeren relativen Sensitivitätserhöhung durch den HPV-Test versus Zytologie sinnvoll. Die Einführung eines organisierten Screeningprogramms für eine qualitätskontrollierte Einführung von HPV-Screening mit kontinuierlicher systematischer Prozessüberwachung und Ergebnisevaluation wird empfohlen.

3 Abstract

Background

Persistent infections with high-risk types of human papillomavirus (HPV) are associated with the development of cervical neoplasia. Compared to cytology HPV testing is more sensitive in detecting high-grade cervical cancer precursors, but with lower specificity. HPV based primary screening for cervical cancer is currently discussed in Germany. Decisions should be based on a systematic evaluation of the long-term effectiveness and cost-effectiveness of HPV based primary screening.

Research questions

What is the long-term clinical effectiveness (reduction in lifetime risk of cervical cancer and death due to cervical cancer, life years gained) of HPV testing and what is the cost-effectiveness in Euro per life year gained (LYG) of including HPV testing in primary cervical cancer screening in the German health care context? How can the screening program be improved with respect to test combination, age at start and end of screening and screening interval and which recommendations should be made for the German health care context?

Methods

A previously published and validated decision-analytic model for the German health care context was extended and adapted to the natural history of HPV infection and cervical cancer in order to evaluate different screening strategies that differ by screening interval, and tests, including cytology alone, HPV testing alone or in combination with cytology, and HPV testing with cytology triage for HPV-positive women. German clinical, epidemiological and economic data were used. In the absence of individual data, screening adherence was modelled independently from screening history. Test accuracy data were retrieved from international meta-analyses. Predicted outcomes included reduction in lifetime-risk for cervical cancer cases and deaths, life expectancy, lifetime costs, and discounted incremental cost-effectiveness ratios (ICER). The perspective of the third party payer and 3 % annual discount rate were adopted. Extensive sensitivity analyses were performed in order to evaluate the robustness of results and identify areas of future research.

Results

In the base case analysis screening resulted in a 53 % to 97 % risk reduction for cervical cancer with a discounted ICER between 2,600 Euro/LYG (cytology alone every five years) and 155,500 Euro/LYG (Annual cytology age 20 to 29 years, and annual HPV age 30 years and older). Annual cytology, the current recommended screening strategy in Germany, was dominated. In sensitivity analyses variation in the relative increase in the sensitivity of HPV testing as compared to cytology, HPV test costs, screening adherence, HPV incidence, and annual discount rate influenced the ICER results. Variation in the screening start age also influenced the ICER. All cytology strategies were dominated by HPV screening strategies, when relative sensitivity increase by HPV testing compared to cytology was higher (scenario analysis with data for test accuracy from German studies). HPV testing every one, two or three years was more effective than annual cytology. With increased screening adherence a longer screening interval and with low screening adherence a shorter interval would be more cost-effective. With a reduction in HPV incidence of more than 70 % triennial HPV screening in women aged 30 years and older (and biennial Pap screening in women aged 20 to 29 years) is cost-effective. The discounted ICER increases with increasing annual discount rate. Increasing screening start age to 25 years had no relevant loss in effectiveness but resulted in lower costs. An optimal strategy may be biennial HPV testing age 30 years and older with biennial cytology at age 25 to 29 years (ICER of 23,400 Euro/LYG).

Conclusions

Based on these results, HPV-based cervical cancer screening is more effective than cytology and could be cost-effective if performed at intervals of two years or greater. Increasing the age at screen-

ing start to 25 years causes no relevant loss in effectiveness but saves resources. In the German context an optimal screening strategy could be biennial HPV testing at age 30 years and older with biennial cytology at the age of 25 to 29 years. An extension to a three-yearly screening interval requires substantially improved screening adherence or a higher relative increase in the sensitivity of HPV testing as compared to cytology. The implementation of an organised screening program for quality-controlled introduction of HPV-screening and -vaccination with continued systematic outcome evaluation is recommended.

4 Kurzfassung

4.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Durch die Einführung von Früherkennungsuntersuchungen für Gebärmutterhalskrebs konnte in den westlichen Industrienationen der Anteil an Neuerkrankungen und Todesfällen deutlich gesenkt werden. In Deutschland wird aktuell ein jährliches Screening mit dem Papanicolaou-Test (Pap-Test) bei Frauen ab dem 20. Lebensjahr (LJ) empfohlen. Die Entstehung des Zervixkarzinoms steht in ursächlichem Zusammenhang mit einer persistierenden Infektion mit einem der kanzerogenen Hochrisikotypen der Humanen Papillomaviren (HPV). Im Vergleich zum zytologischen Pap-Test erzielt die HPV-DNA-Diagnostik (DNA = Desoxyribonukleinsäure) eine deutlich höhere Sensitivität für die Entdeckung von hochgradigen Krebsvorstufen, jedoch eine etwas geringere Spezifität. Der Einsatz der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren bietet eine Möglichkeit sowohl die Langzeit-Effektivität als auch die Effizienz der Zervixkarzinomfrüherkennung durch ein risikoadaptiertes Screening mit verlängerten Screeningintervallen zu verbessern. Bisher untersuchte keine empirische Studie die Langzeit-Effektivität (Reduktion von Zervixkrebsfällen und -todesfällen, verbesserte Lebenserwartung) der HPV-DNA-Diagnostik im Primärscreening – weder allein noch in Kombination mit der Zytologie. Angesichts knapper Ressourcen im Gesundheitssystem sollte neben dem zusätzlichen Nutzen eines neuen Screeningverfahrens auch dessen Wirtschaftlichkeit bemessen werden. Im vorliegenden HTA-Bericht (HTA = Health Technology Assessment) werden mittels einer entscheidungsanalytischen Modellierung die medizinische Langzeit-Effektivität und Kosten-Effektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik allein oder in Kombination mit der Zytologie als Primärscreeningverfahren in der Zervixkrebsfrüherkennung systematisch evaluiert. Basierend auf den Ergebnissen werden Empfehlungen für eine Optimierung der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland ausgesprochen.

4.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

In Deutschland erkranken jährlich etwa 6.200 Frauen neu am Zervixkarzinom. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beim Zervixkarzinom liegt bei 61 %. Im europäischen Vergleich liegt die Zervixkarzinominzidenz in Deutschland jedoch trotz der jährlichen Krebsfrüherkennung im oberen Drittel. Derzeit wird in Deutschland ein opportunistisches Zervixkarzinomfrüherkennungsprogramm durchgeführt mit der Empfehlung zum jährlichen zytologischen Pap-Screening für Frauen ab dem 20. LJ. Eine persistierende Infektion mit einem kanzerogenen HPV-Hochrisikotyp gilt als notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung für die Zervixkarzinomentstehung. Es gibt zwei etablierte molekularbiologische Verfahren zum Nachweis einer HPV-Infektion im Zervixzellabstrich: der Hybrid Capture 2 (HC2) Test und die virale DNA-Vervielfältigung durch die Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse berichtete für beide Verfahren im Vergleich zur Zytologie eine höhere Sensitivität für hochgradige intraepitheliale Neoplasien (IN) und invasiven Zervixkrebs (relative Erhöhung der Sensitivität: 33 %; 95 %-Konfidenzintervall (KI): 20 bis 47 %), aber eine relativ niedrigere Spezifität (relative Reduktion der Spezifität: 6 %; 95 %-KI: 4 bis 7 %). Der Einsatz der HPV-DNA-Diagnostik im Primärscreening auf Zervixkrebs wird als Möglichkeit zur Verbesserung des derzeitigen Zervixkrebsscreeningprogramms diskutiert.

4.3 Forschungsfragen

Mittels entscheidungsanalytischer Modellierung soll eine systematische Evaluation der medizinischen und ökonomischen Langzeitkonsequenzen des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren in der Zervixkarzinomfrüherkennung durchgeführt werden.

Die folgenden Forschungsfragen werden untersucht:

1. Wie ist die medizinische Langzeit-Effektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung hinsichtlich der gewonnenen Lebenserwartung und der Verminderung von Zervixkarzinomfällen in Deutschland zu bewerten?
2. Wie verhält sich die gesundheitsökonomische Effizienz der Zervixkarzinomfrüherkennung gemessen in Euro pro zusätzlich gewonnenem LJ durch die HPV-DNA-Diagnostik im Kontext des deutschen Gesundheitssystems?

3. Wie kann die Screeningstrategie bezüglich Testkombination, Altersgrenzen und Screeningintervallen optimiert werden und welche Empfehlungen sind daraus für den deutschen Kontext abzuleiten?

4.4 Methodik

Basierend auf dem für den Kontext des deutschen Gesundheitssystems entwickelten und validierten German Cervical Cancer Screening Model (GCCSM) wird ein entscheidungsanalytisches Markov-Modell entwickelt, das den natürlichen Krankheitsverlauf der HPV-Infektion und Zervixkarzinomentwicklung abbildet und das 18 Screeningstrategien mit unterschiedlichen Testkombinationen und Screeningintervallen miteinander vergleicht: (1) kein Screening, (2 bis 5) Pap-Test allein ab einem Alter von 20 Jahren in Intervallen von einem, zwei, drei oder fünf Jahren, (6 bis 9) HPV-Test ab einem Alter von 30 Jahren in Intervallen von einem, zwei, drei oder fünf Jahren mit jährlichem Pap-Test im Alter von 20 bis 29 Jahren, (10 bis 12) HPV-Test ab einem Alter von 30 Jahren in Intervallen von zwei, drei oder fünf Jahren mit zweijährlichem Pap-Test im Alter von 20 bis 29 Jahren, (13 bis 15) kombinierter HPV- und Pap-Test ab einem Alter von 30 Jahren in Intervallen von zwei, drei oder fünf Jahren mit zweijährlichem Pap-Test im Alter von 20 bis 29 Jahren, (16 bis 18) HPV-Test ab Alter 30 Jahren in Intervallen von zwei, drei oder fünf Jahren für HPV-negativ befundete und Pap-Triage für HPV-positiv befundete Frauen mit zweijährlichem Pap-Test im Alter von 20 bis 29 Jahren.

Im Modell durchläuft eine hypothetische Kohorte 15-jähriger Frauen im Verlauf ihres Lebens verschiedene Zustände der HPV-Infektion, der Tumorvorstufen und des Tumors.

Der lebenslange Zeithorizont der Analyse wird in gleichgroße zeitliche Intervalle (Markov-Zyklen) von einem Jahr unterteilt, in denen die Frauen von einem zum anderen Gesundheitszustand wechseln oder im aktuellen Zustand verweilen können. Der Übergang von einem Zustand zum anderen wird durch Übergangswahrscheinlichkeiten definiert, die aus der internationalen Literatur entnommen wurden. Das Modell wurde so kalibriert, dass es epidemiologische Beobachtungsdaten für eine nichtgescreente Population von einem deutschen Krebsregister (Gemeinsames Krebsregister Berlin/Brandenburg/Mecklenburg-Vorpommern/Sachsen-Anhalt/Sachsen/Thüringen) wiedergibt.

Die Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms kann nur durch eine Progressionsabfolge über eine persistierende HPV-Infektion und die Entwicklung von zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) erfolgen. Die Heterogenität der Population bezüglich der Infektion mit unterschiedlichen HPV-Typen wird im Modell nicht berücksichtigt. Die CIN können regredieren, Zervixkarzinome nicht. Die CIN und invasive Zervixkarzinome können durch ein auffälliges Screeningtestergebnis entdeckt und gemäß der deutschen klinischen Praxis kontrolliert bzw. behandelt werden. Unabhängig vom Screening kann ein Zervixkarzinom auch aufgrund von klinischen Symptomen entdeckt werden. CIN behandelte Frauen gehen als geheilt in die Population für das Primärscreening zurück, an Zervixkarzinom erkrankte und behandelte Frauen nicht. Hier wird im Modell die vereinfachte Annahme getroffen, dass eine Hysterektomie erfolgte, was für die meisten Frauen zutrifft. Eine Frau kann zu jeder Zeit eine ausschließlich benigne Hysterektomie erfahren und wird dann nicht mehr auf Zervixkrebs gescreent. Frauen können aufgrund eines invasiven Zervixkarzinoms basierend auf krebsstadien-spezifische Überlebenskurven oder aus anderer Ursache in Abhängigkeit vom Alter sterben.

In das Modell fließen deutsche epidemiologische Daten aus verschiedenen Krebsregistern (München, Saarland, Gemeinsames Krebsregister Berlin/Brandenburg/Mecklenburg-Vorpommern/Sachsen-Anhalt/Sachsen/Thüringen), klinische Daten aus aktuellen Leitlinien ergänzt durch Expertenschätzungen und Daten zur Inanspruchnahme der Zervixkrebsfrüherkennung aus Abrechnungsdaten von Kassenärztlichen Vereinigungen ein. Die direkten medizinischen Kosten für Screening, Diagnostik und Therapie werden entsprechend der 2007 gültigen Gebührenordnungen und des DRG-Systems aus der Kostenträgerperspektive berechnet.

Zielgrößen der Analysen sind die Restlebenserwartung, die Reduktion des Lebenszeitrisikos an Zervixkrebs zu erkranken bzw. zu versterben sowie die Lebenszeitkosten und das diskontierte inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKEV). Kosten und Effekte werden im Basisfall mit 3 % jährlich diskontiert.

In der Basisfallanalyse wird eine nicht gegen HPV-geimpfte Kohorte von Frauen ab einem Alter von 15 Jahren untersucht. Das Zervixkrebsscreening beginnt ab dem 20. LJ. Eine obere Altersgrenze wird

nicht gesetzt. Es wird eine altersspezifische durchschnittliche Teilnahmerate am Screening angenommen (durchschnittlich gemittelt 55 %). Die Testgütekriterien werden aus internationalen Metaanalysen entnommen. Die Sensitivität beträgt für den Pap-Test 47 % (CIN 1) bis 72 % (CIN 2 und höher), für den HPV-Test 81 % (CIN 1) bis 98 % (CIN 2 und höher) und für eine Kombination von HPV- und Pap-Test 82 % (CIN 1) bis 99 % (CIN 2 und höher). Die Spezifität beträgt für den Pap-Test 95 %, für den HPV-Test 92 % und für eine Kombination von HPV- und Pap-Test 87 %. In der Basisfallanalyse werden die Modellparameterwerte konservativ (zugunsten des Pap- und zuungunsten des HPV-Tests) ausgewählt. Real können die Werte günstiger für das HPV-Screening liegen und somit die Ergebnisse für die Effektivität und Kosten-Effektivität der HPV-Screeningstrategien im Vergleich zum Pap-Screening besser ausfallen. In umfassenden Sensitivitätsanalysen wird durch Variation der Modellparameterwerte die Robustheit der Ergebnisse untersucht und zukünftiger Forschungsbedarf identifiziert.

Das Modell wird in mehreren Schritten validiert. Zunächst erfolgt anhand epidemiologischer Beobachtungsdaten von deutschen Krebsregistern eine interne Validierung. Anschließend wurde eine externe Validierung durchgeführt durch einen Vergleich der Modellprädiktionen (1) mit epidemiologischen Beobachtungsdaten von deutschen Krebsregistern, die nicht für die Modellentwicklung eingesetzt wurden und (2) mit deutschen Literaturdaten. Zielparameter der Validierung sind der Altersgipfel (in Jahren) für die Entwicklung von Zervixkrebs und den intraepithelialen Neoplasien (CIN 1 bis 3/CIS), der Inzidenzgipfel (pro 100.000 Frauen), die Gesamtinzidenz (pro 100.000 Frauen), die Verteilung der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) I bis IV Stadien (in %), das Lebenszeitrisiko (in %) für eine benigne Hysterektomie, für Zervixkrebs und für Tod durch Zervixkrebs. Die Modellprädiktionen für eine ungescreente Population stimmen mit den in Deutschland beobachteten Daten vor Screeningeinführung gut überein.

4.5 Ergebnisse

4.5.1 Langzeit-Effektivität verschiedener Screeningstrategien

In der Basisfallanalyse erzielen die verschiedenen untersuchten Screeningstrategien im Vergleich zu keinem Screening einen durchschnittlichen Gewinn an Lebenserwartung zwischen 56 und 91 Lebenstagen pro Frau und reduzieren das Zervixkrebsrisiko relativ um durchschnittlich 53 % bis 97 % sowie das Zervixkrebsmortalitätsrisiko um durchschnittlich 61 % bis 99 %. Im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening erzielen die HPV-Screeningstrategien im 2-Jahres-Intervall eine ähnliche Effektivität (1 % bis 1,5 % geringere relative Reduktion des Lebenszeitrisikos für Zervixkrebs). Unter den HPV-Screeningstrategien im 2-Jahres-Intervall erreichte das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren mit Pap-Triage für HPV-positive befundete Frauen (und zweijährlichem Pap-Test im Alter von 20 bis 29 Jahren) die höchste Langzeit-Effektivität, gefolgt von zweijährlichem Screening mit einer Kombination von HPV- und Pap-Test ab dem Alter von 30 Jahren (und jährlichem Pap-Test im Alter von 20 bis 29 Jahren) sowie einem Screening mit HPV-Test allein ab dem Alter von 30 Jahren (und jährlichem oder zweijährlichem Pap-Test im Alter von 20 bis 29 Jahren). Die Rangfolge bleibt auch für Screeningintervalle von drei oder fünf Jahren dieselbe. Allerdings ist die Reduktion des Zervixkrebsrisikos bei den HPV-Screeningstrategien mit 3- oder 5-Jahres-Intervall im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening um 7,8 % bis 8,6 % bzw. 20,5 % bis 21,4 % niedriger. HPV-Screening im 3-Jahres-Intervall ist jedoch effektiver als Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall und HPV-Screening im 5-Jahres-Intervall ist effektiver als Pap-Screening im 3-Jahres-Intervall.

In der Basisfallanalyse werden die Modellparameterwerte (z. B. Teilnahmerate, Testgütekriterien) konservativ, d. h. zuungunsten der neuen Screeningtechnologie, ausgewählt. Aus diesem Grund ist die Langzeit-Effektivität des (jährlichen) Pap-Screenings über- und die inkrementelle Effektivität des HPV-Screenings im Vergleich zum Pap-Screening unterschätzt. In einer Szenarioanalyse mit Werten für die Testsensitivität und -spezifität aus einer publizierten deutschen Screeningstudie, in der die Pap-Sensitivität deutlich geringer ist als von internationalen Studien und Metaanalysen berichtet (46 % für Diagnose CIN 3+ versus 72 % im Basisfall), ist das HPV-Screening im 1-, 2- oder 3-Jahres-Intervall effektiver als die jährliche Pap-Zytologie (relative Risikoreduktion für Zervixkrebs: 97 %, 91 %, und 84 % versus 78 % für jährliches Pap-Screening). HPV-Screening im 5-Jahres-Intervall ist effektiver als Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall.

4.5.2 Kosten-Effektivität

Für die Entscheidungsträger im deutschen Gesundheitssystem gibt es keinen expliziten Schwellenwert für die gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft, ab dem eine medizinische Maßnahme als kosteneffektiv eingestuft wird. Aus diesem Grund ist die Kosten-Effektivität einer Technologie anhand der berichteten IKEV von jedem Entscheidungsträger selbst im jeweiligen Kontext zu beurteilen. In der Literatur werden häufig 50.000 bis 100.000 USD oder Euro pro gewonnenes qualitätsadjustiertes Lebensjahr (QALY) oder LJ genannt und das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in Großbritannien empfiehlt einen Schwellenwert von 20.000 bis 30.000 GBP/QALY (30.000 bis 44.000 Euro/QALY).

In der Basisfallanalyse liegen die IKEV der nichtdominierten Strategien zwischen 2.600 (Pap-Screening ab einem Alter von 20 Jahren, 5-Jahres-Intervall) und 155.500 Euro/LJ (HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren und Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren, jeweils 1-Jahres-Intervall). Die Auswahl einer optimalen Strategie hängt aus gesundheitsökonomischer Sicht von der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft ab.

Das jährliche Pap-Screening ab dem 20. LJ, das in Deutschland aktuell empfohlen wird, ist in der Basisfallanalyse dominiert. Das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren und Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren jeweils im 2-Jahres-Screeningintervall ist ähnlich effektiv wie jährliches Pap-Screening (91 % versus 93 % Risikoreduktion für Zervixkrebs) und mit einem diskontierten IKEV von 28.400 Euro/LJ als kosteneffektiv im Vergleich zu anderen akzeptierten medizinischen Technologien in Deutschland einzuschätzen. Ein HPV-Screening ab dem 30. LJ mit Pap-Triage für HPV-positive Frauen und einem zweijährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren erzielt eine ähnliche Effektivität (92 % Risikoreduktion für Zervixkrebs) bei einem diskontierten IKEV von 93.700 Euro/LJ. Das jährliche HPV-Screening ist mit einem relativ geringen Effektivitätszuwachs im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening (97 % versus 93 % Risikoreduktion für Zervixkrebs) verbunden und hat ein IKEV von 155.500 Euro/LJ. Beide Strategien sollten nur bei einer entsprechend hohen Zahlungsbereitschaft eingesetzt werden. Nur bei einer Zahlungsbereitschaft unter 9.000 Euro/LJ, müsste auf eine der weniger effektiven Strategien mit Screeningintervallen von drei oder fünf Jahren zurückgegriffen werden.

In einer Szenarioanalyse mit Testgütedaten aus einer publizierten deutschen Screeningstudie, in der die Pap-Sensitivität deutlich niedriger war als in internationalen Studien und Metaanalysen (46 % für Diagnose CIN 3+ versus 72 % im Basisfall), ist das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 2- oder 3-Jahres-Intervall (und einem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren im 2-Jahres-Screeningintervall) im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening (91 % und 83 % versus 78 % Reduktion des Zervixkrebsrisikos) effektiver und mit einem IKEV von 24.200 Euro/LJ bzw. 5.200 Euro/LJ als kosteneffektiv einzuschätzen. Das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 5-Jahres-Intervall ist mit einem IKEV von 3.500 Euro/LJ zwar kosteneffektiv, aber mit einem Effektivitätsverlust im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening verbunden (71 % versus 78 % Reduktion des Zervixkrebsrisikos).

4.5.3 Szenario- und Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse erweisen sich in den Sensitivitätsanalysen für die meisten Parameter als robust. Einen Einfluss auf die Modellberechnungen haben überwiegend die relative Sensitivitätserhöhung durch den HPV- im Vergleich zum Pap-Test, die Höhe der HPV-Testkosten, die Teilnahmerate am Screening, das Alter bei Screeningbeginn, die HPV-Inzidenz und die jährliche Diskontrate.

Bei einer höheren relativen Sensitivitätserhöhung durch den HPV-Test im Vergleich zum Pap-Test (Daten zur Testgüte aus einer deutschen Sceeningstudie) sind alle HPV-Strategien im 1-, 2- und 3-Jahres-Screeningintervall effektiver als jährliches Pap-Screening (Reduktion des Zervixkrebsrisikos um 97 %, 91 % und 84 % versus 78 %). Alle Pap-Strategien werden dominiert. Das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall mit einem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren im 2-Jahres-Intervall, bleibt mit einem IKEV von 24.200 Euro/LJ die optimale Screeningstrategie.

Bei einer Verdopplung der HPV-Testkosten ist das Screening mit dem HPV-Test in Kombination mit einem Pap-Test im 2-Jahres-Intervall mit einem diskontierten IKEV von 46.800 Euro/LJ die optimale

Strategie. Das jährliche Pap-Screening erfordert eine gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft von mindestens 90.200 Euro/LJ.

Bei regelmäßig durchschnittlich hohen Teilnahmeraten (> 75 %) ist ein längeres, bei regelmäßig durchschnittlich niedrigen Teilnahmeraten (< 45 %) ein kürzeres Screeningintervall kosteneffektiv.

Bei einer Reduktion der HPV-Inzidenz um mehr als 70 % wird das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren (und zweijährlicher Pap-Test im Alter von 20 bis 29 Jahren) im 3-Jahres-Intervall die optimale Strategie.

Höhere Diskontraten führen generell zu höheren IKEV-Werten bei allen Strategien. Ab einer jährlichen Diskontrate von mehr als 7 % wird ein HPV-Screening im 3-Jahres-Intervall ab einem Alter von 30 Jahren und mit Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren die optimale Strategie.

Eine Anhebung der Altersgrenze für den Screeningbeginn auf 25 Jahre würde bei den verschiedenen Screeningstrategien zu keinem relevanten Effektivitätsverlust führen. Wird das Alter für den Screeningbeginn auf 25 Jahre erhöht, bleibt das HPV-Screening ab dem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall und Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall im Alter von 25 bis 29 Jahren bei einem IKEV von 23.400 Euro/LJ kosteneffektiv. Das HPV-Screening ab 30 Jahren mit einer Pap-Triage für HPV-positiv befundete Frauen und einem 2-Jahres-Screeningintervall und vorherigem Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall im Alter von 25 bis 29 Jahren ist bei einer höheren Zahlungsbereitschaft von 87.200 Euro/LJ kosteneffektiv.

4.6 Diskussion

Die HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren in der Zervixkrebsfrüherkennung ist deutlich effektiver hinsichtlich der Lebenserwartung, der Reduktion des Risikos für Zervixkrebs und der Zervixkrebsmortalität als das Pap-Testverfahren. Mit Einführung der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren in der Zervixkrebsfrüherkennung kann das Screeningintervall auf mindestens zwei Jahre erhöht werden. Eine Anhebung der unteren Altersgrenze für den Screeningbeginn auf 25 Jahre ist ohne nennenswerten Effektivitätsverlust möglich. Basierend auf der Basisfallanalyse und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen stellt ein HPV-Screening ab dem 30. LJ und dem Pap-Test vom 25. bis zum 29. LJ jeweils im 2-Jahres-Screeningintervall mit einem IKEV von 23.400 Euro/LJ eine optimale Strategie dar. Bei hohen Teilnahmeraten am Screening oder einer geringeren Sensitivität des Pap-Test wie es zum Beispiel in HPV-geimpften Populationen oder in Regionen mit relativ schlechter zytologischer Screeningperformance zu erwarten ist, ist eine Verlängerung des Screeningintervalls auf drei Jahre wahrscheinlich als sicher und kosteneffektiv zu bewerten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie decken sich mit denen internationaler Modellierungsstudien. Diese zeigen allgemein auf, dass der alternative oder zusätzliche Einsatz von HPV-Tests im Rahmen des Zervixkarzinomscreenings im Vergleich zum reinen Pap-Screening effektiv und kosteneffektiv ist, sofern Screeningintervalle von zwei oder drei Jahren gewählt werden. Nur eine der Modellierungsstudien evaluierte die gegenwärtig diskutierte Screeningstrategie des HPV-Screenings mit Pap-Triage für HPV-positive Frauen. Jedoch bezog diese Studie zwar HPV- kombiniert mit Pap-Screening, aber nicht HPV-Screening allein in die Analyse ein. HPV-Screening alle drei Jahre bei Frauen ab 30 Jahren mit Pap-Triage bei HPV-positiv befundeten Frauen und Pap-Screening allein im Alter von 21 oder 25 bis 29 Jahren resultierte in diskontierten IKEV von 78.000 oder 53.000 USD/QALY und wurde als kosteneffektiv betrachtet.

Unsere Modellierung besitzt mehrere Limitationen. Insbesondere wenn der Gewinn an Lebenserwartung durch Screeningmaßnahmen relativ gering ist, könnte das Einbeziehen der psychischen Belastung durch bestimmte Screeningergebnisse oder durch Nebenwirkungen der Behandlung von Krebsvorstadien wichtige Auswirkungen auf die IKEV haben. Zweitens wurde aufgrund fehlender detaillierter Daten die Teilnahmerate vereinfacht als durchschnittliche Teilnahmewahrscheinlichkeit bei jeder Screeninguntersuchung angenommen, die unabhängig von der früheren Screeningteilnahme ist. Daten zu den Teilnahmemustern sind nicht verfügbar. Die Screeningteilnahme hat in Sensitivitätsanalysen einen starken Effekt auf das IKEV der verschiedenen Screeningstrategien. Drittens ist unser entscheidungsanalytisches HPV-Screeningmodell nur beschränkt einsetzbar für die Prädiktion von epidemiologischen und klinischen Ereignisparametern, da es im Erkrankungsverlauf nicht die Heterogenität der Population hinsichtlich unterschiedlicher HPV-Typen berücksichtigt und

keine separaten Markov-Zustände für Frauen, die in der Vergangenheit bereits CIN-behandelt wurden oder abnormale Testergebnisse hatten, berücksichtigt. Der hierdurch verursachte Fehler ist als konservativ einzuschätzen, d. h. er wirkt gegen die HPV-Screeningstrategie. Viertens ist das vorliegende Modell zur Evaluation des Einflusses einer HPV-Impfung auf ein Screeningprogramm nur beschränkt geeignet. Hierzu ist eine Modellierung von HPV-Typ-spezifischen Gesundheitszuständen erforderlich. Sollen Effekte wie die Herdenimmunität und die Übertragungsdynamik berücksichtigt werden, sind dynamische Populationsmodelle erforderlich. Fünftens musste auf klinische Praxismuster nach Leitlinienvorgaben und auf Expertenschätzungen zurückgegriffen werden, um realistischere Daten der Gesundheitsversorgung zu erhalten. Sechstens werden nur direkte medizinische Kosten aus der Kostenträgerperspektive verwendet. Die stationären Kosten werden insgesamt unterschätzt, was als konservativer Fehler zu bewerten ist. In Sensitivitätsanalysen hatte die Variation der Behandlungskosten für Zervixkrebs allerdings keinen maßgeblichen Einfluss auf die Ergebnisse.

4.7 Schlussfolgerungen/Empfehlungen

Basierend auf den vorliegenden Modellanalysen und den getroffenen Modellannahmen können die folgenden Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Gemessen an der Lebenserwartung, der Reduktion des Zervixkrebsrisikos und der Zervixkrebsmortalität ist die HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren in der Zervixkrebsfrüherkennung dem zytologischen Screeningtestverfahren nach Papanicolaou deutlich überlegen.
- Durch eine Einführung der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren in der Zervixkrebsfrüherkennung kann das Screeningintervall bei Frauen ohne erhöhtes Risiko für Zervixkrebs auf zwei Jahre erhöht werden.
- Für Frauen mit regelmäßiger Screeningteilnahme kann das Screeningintervall ggf. auf mehr als zwei Jahre erhöht werden. Gleiches gilt im Fall einer größeren relativen Sensitivitätserhöhung durch den HPV-DNA-Test.
- Für Frauen ohne erhöhtes Risiko ist die Anhebung der unteren Altersgrenze für den Screeningbeginn auf 25 Jahre ohne nennenswerten Effektivitätsverlust möglich und zu empfehlen.
- In Populationen mit niedrigen Teilnahmeraten ist ein Screening mit kurzen Intervallen zu empfehlen.

Nach den vorliegenden Modellanalysen könnte die unter Wirksamkeits- und Wirschaftlichkeitsgesichtspunkten zu empfehlende Screeningstrategie unter Berücksichtigung der oben genannten Bedingungen ein Screening mit dem HPV-Test ab dem 30. LJ und dem Pap-Test vom 25. bis zum 29. LJ jeweils im 2-Jahre-Screeningintervall sein.

Da in der vorliegenden Modellierung ein konservativer Ansatz zuungunsten des HPV-Screenings verfolgt wird, könnten die Ergebnisse für das HPV-Screening in Wirklichkeit vergleichsweise besser ausfallen und das Screeningintervall könnte dann ggf. für Frauen ohne erhöhtes Risiko, die regelmäßig am Screening teilnehmen, auf drei Jahre verlängert werden.

Vor einer Empfehlung zur Verlängerung des Screeningintervalls sollten jedoch die evtl. negativen Auswirkungen auf das generelle Teilnahmeverhalten sowohl beim Zervixkrebsscreening, aber insbesondere auch bei weiteren gynäkologischen Untersuchungen berücksichtigt und entsprechende Maßnahmen getroffen werden.

Eine Umstellung vom opportunistischen Screening auf ein organisiertes Screeningprogramm wäre hier anzustreben, um eine qualitätskontrollierte Einführung von HPV-Screening und HPV-Impfung als Präventionsmaßnahmen für Zervixkrebs mit fortlaufender Outcome-Evaluation zu ermöglichen.

Das optimale medizinische Vorgehen nach einem initialen positiven Testergebnis bei Einführung des HPV-Primärscreenings sollte systematisch und evidenzbasiert untersucht und in Leitlinien fixiert werden. Forschungsbedarf besteht außerdem in der Informationsgewinnung zu detaillierten Daten zur Teilnahme am Screening, wie insbesondere zu bestimmten Algorithmen, zum Einfluss des Screeningergebnisses auf die Lebensqualität, als auch zu entscheidungsanalytischen Evaluationen von unterschiedlichen Screeningstrategien in gemischten HPV-geimpften und nichtgeimpften Populationen.

5 Summary

5.1 Health policy

With the introduction of cervical cancer screening programmes, cervical cancer incidence and mortality rates have decreased in Western industrial countries. In Germany, annual screening using cytology with Papanicolaou technique (Pap) in women aged 20 years and older is currently recommended. Persistent infections with high-risk types of human papillomavirus (HPV) are associated with the development of cervical neoplasia. Compared to Pap cytology, HPV DNA testing is relatively more sensitive in detecting high-grade cervical cancer precursors, but with lower specificity. Introduction of HPV DNA testing in primary cervical cancer screening has the potential to improve both the long-term effectiveness and the efficiency of the screening programme when risk tailored screening with longer intervals are considered. However, as of yet no empirical screening study has evaluated the long-term effectiveness (e. g., cervical cancer incidence and mortality) of using HPV DNA testing in primary screening either alone or in combination with cytology. Given this fact and the limited nature of health resources, it is important that both the long-term effectiveness and cost-effectiveness of this new screening technology be evaluated. In this HTA report, we used decision-analytic modelling to systematically evaluate the long-term clinical and cost-effectiveness of HPV DNA testing alone or in combination with cytology in primary screening for cervical cancer. Based on the results, recommendations were derived for optimizing the cervical cancer-screening programme in Germany.

5.2 Scientific background

In Germany, currently 6,200 new cases of cervical cancer are detected each year. The 5-year survival rate for cervical cancer is 61 %. Despite the annual screening policy in Germany, cervical cancer incidence is in the upper third as compared to other European countries. Currently, an opportunistic cervical cancer-screening programme with annual Pap cytology for women aged 20 years and older is recommended in Germany. The development of cervical cancer is associated with persistent infection with high-risk carcinogenic human papillomavirus (HPV). There are two standard molecular methods for detecting HPV infections in cervical smears: the hybridization technique using the Hybrid Capture 2 (HC2) test and the amplification of the virus DNA using polymerase chain reaction (PCR). In a meta-analysis that was recently published, both methods achieved higher sensitivity than Pap cytology (relative sensitivity increase: 33 %; 95 % CI: 20 to 47 %) to detect high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and invasive cervical cancer but lower specificity when compared to cytology (relative reduction in specificity: 6 %; 95 % CI: 4 to 7 %). The introduction of HPV DNA testing in primary cervical cancer screening is discussed as a potential improvement of the current cervical cancer-screening programme.

5.3 Research questions

Using a decision-analytic modelling approach, the long-term clinical and economic consequences of HPV DNA testing in primary cervical cancer screening were systematically evaluated for the German health care context.

The following research questions were examined:

1. What is the long-term clinical effectiveness (life-years gained (LYG), reduction in lifetime risk for cervical cancer) of HPV testing?
2. What is the cost-effectiveness (in Euro per LYG) of HPV testing in primary cervical cancer screening in the German health care context?
3. What is the optimal algorithm for HPV-based cervical cancer screening (i. e., test combination, start and stopping age of screening, screening interval), and which recommendations should be derived for the German health care context?

5.4 Methods

Based on the previously published and validated German Cervical Cancer Screening Model (GCCSM), we developed a decision-analytic Markov model for the natural history of HPV infection and cervical cancer that compares 18 screening strategies differing by screening interval and test combinations. Specifically, we considered the following: (1.) no screening, (2. to 5.) Pap testing alone among patients age 20 and older in intervals of one, two, three or five years, (6. to 9.) HPV testing in women aged 30 years and older in intervals of one, two, three or five years, and with annual Pap testing during age 20 to 29 years, (10. to 12.) HPV testing in women aged 30 years and older in intervals of two, three or five years and with biennial Pap testing during age 20 to 29 years, (13. to 15.) Combined HPV- and Pap testing in women aged 30 years and older in intervals of two, three or five years and with biennial Pap testing during age 20 to 29 years, (16. to 18.) HPV testing in women aged 30 years and older, in intervals of two, three or five years for HPV negative women and Pap Triage for HPV positive women and biennial Pap testing during age 20 to 29 years.

In the model, a hypothetical cohort of 15 year old women moves in annual cycles through different states including HPV-infection, cervical pre-cancer and cancer over the course of a lifetime. Transitions from one state to another are defined by annual transition probabilities derived from the published literature, and calibrated to original data from German cancer registries.

In our model, invasive cervical cancer may develop through the progression from persistent HPV-infection and the development of different stages of cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1 to CIN 3/ CIS). We did not consider heterogeneity of the population due to infections with different HPV-types. Precancerous lesions may regress to no lesions. However, regression of invasive cervical cancer to precancerous lesions was not considered. Precancerous lesions can be detected by screening only, whereas invasive cancer cases can be detected by screening or onset of symptoms. Detected pre-cancerous lesions and invasive cancer were assumed to be treated according to the German treatment guidelines. Women treated for precancerous lesions were assumed to have no HPV infection and no lesion, and return to the healthy state, but were still at risk for future disease. Women treated for invasive cervical cancer were assumed to have higher mortality rates than women without cervical cancer within the first five years. Stage-specific annual cervical cancer mortality rates based on original data from the Munich Cancer Registry were used. After five years, mortality was the same as for women without cervical cancer. Women were assumed to be at risk for a benign hysterectomy. Women may die from other causes than cervical cancer based on German age-specific all-cause mortality rates for females using German life tables from the Federal Statistical Office Germany.

German clinical, epidemiological and economic data for the specific model parameters were derived from the literature as well as primary data from German sources including German cancer registries (Munich, Saarland, and the Common Cancer Registry of the Federal States Berlin/Brandenburg/ Mecklenburg-Vorpommern/Sachsen-Anhalt/Sachsen/Thueringen) and German screening trials. Clinical data were derived from current guidelines for cervical cancer screening, diagnosis, and treatment and extended based on expert estimates. Age-specific screening adherence was calculated from health insurance data published in the literature. Direct annual costs were calculated based on actual reimbursement costs including frequencies of diagnostic and laboratory testing, medication, and treatment procedures related to the specific cervical cancer stages. Health resource utilisation frequencies were derived from diagnostic and treatment guidelines and a German expert panel (n = 3). Costs were derived from healthcare databases and applicable pharmaceutical prices. We adjusted reimbursement prices for ambulatory care costs using a weighted average for East and West Germany as well as social and private health insurance. Inpatient costs for cervical cancer treatment procedures were based on Diagnosis Related Groups (DRG). All economic data were assessed or transformed to year 2007 Euro.

Predicted outcomes were a reduction in cervical cancer risk and mortality, life expectancy, lifetime costs, and discounted incremental cost-effectiveness ratios (ICER) expressed as Euro per life-year gained (LYG). We adopted the perspective of the third party payer and used a 3 % annual discount rate for costs and effects.

Our base case analysis examined a hypothetical cohort of women of age 15 years who had not been vaccinated for HPV. Cervical cancer screening started at age 20 years. There was no upper age limit

for the end of screening. An average age-specific screening adherence rate was adopted (overall mean of 55 %). In the absence of individual data, screening adherence was modelled independently from screening history. Test accuracy data were retrieved from international meta-analyses. Sensitivity values were 47 % (CIN 1) to 72 % (CIN 2+) for Pap testing, 81 % (CIN 1) to 98 % (CIN 2+) for HPV testing alone, and 82 % (CIN 1) to 99 % (CIN 2+) for combined HPV- and Pap testing. Specificity values were 95 % for Pap-, 92 % for HPV- alone, and 87 % for combined HPV- and Pap testing. In our base case analysis, we selected model parameter values conservatively, that is, against the new technology in HPV testing. Therefore, we are likely to underestimate the incremental and cost-effectiveness of HPV screening strategies as compared to Pap screening. We performed sensitivity analyses to evaluate the robustness of the results and to identify future research priorities. For the sensitivity analyses, we used lower and upper 95 % confidence interval limits or ranges derived from the published literature.

The model was internally validated using epidemiologic data from German cancer registries. Additionally we performed an external model validation that compared predicted model outcomes to (1) observed epidemiologic data from German cancer registries that was not used in the model development and (2) independently-published German data. Validation outcomes were peak age (in years) of cervical cancer and its precursors (CIN 1 to 3/CIS), peak cervical cancer incidence (per 100,000 women), total cervical cancer incidence (per 100,000), the distribution of cervical cancer FIGO I to IV stages (in %), and the lifetime risks (in %) of benign hysterectomy, cervical cancer, and death due to cervical cancer. Model predictions for an unscreened population were in line with German data observed prior to the introduction of cervical cancer screening.

5.5 Results

5.5.1 Effectiveness

In the base case analysis, screening saved an average of 56 to 91 undiscounted life days, and resulted in 53 % to 97 % risk reduction for cervical cancer or 61 % to 99 % risk reduction for mortality due to cervical cancer, each compared to no screening. Compared to annual Pap screening, which is currently the recommended screening standard in Germany, biennial HPV testing was similarly effective (1.0 to 1.5 % lower risk reduction for cervical cancer). Among all biennial HPV screening strategies, HPV testing in women aged 30 years and older with Pap triage for HPV positives (and biennial Pap testing between 20 and 29 years) achieved the highest long-term effectiveness, followed by biennial screening with a combination of HPV- and Pap-testing in women aged 30 years and older (and annual Pap testing between 20 and 29 years) and screening with HPV testing alone in women aged 30 years and older (annual or biennial Pap testing between 20 and 29 years). The rank order was the same for the HPV strategies with 3- and 5-year screening intervals. However, compared to annual PAP testing HPV screening in 3- or 5-year intervals resulted in 7.8 % to 8.6 % or 20.5 % to 21.4 % lower long-term effectiveness with respect to risk reduction for cervical cancer. HPV screening every three years was more effective than Pap screening every two years, and HPV screening every five years was more effective than Pap screening every three years.

In the base case analysis, values for model parameters (e. g. test accuracy data, screening adherence) were selected conservatively against the new screening technology. Therefore, long-term effectiveness of (annual) Pap screening was overestimated in the base case, and incremental effectiveness of HPV as compared to Pap screening was underestimated. In a scenario analysis with test sensitivity and specificity values from a published German screening study in which Pap sensitivity was much lower than in international studies and meta-analyses (46 % for the detection of CIN 3+ compared to 72 % in the base case), HPV screening every one, two or three years was more effective than annual cytology (risk reduction for cervical cancer: 97 %, 91 %, and 84 % versus 78 % for annual Pap). HPV screening every five years was more effective than biennial Pap screening.

5.5.2 Cost-effectiveness

In Germany there is no explicit cost-effectiveness threshold for a medical technology. In the literature, most often cited values for the cost-effectiveness threshold range between 50,000 and 100,000 USD

or Euro per quality-adjusted life year (QALY). The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in United Kingdom recommends thresholds of 20,000 to 30,000 GBP/QALY (30,000 to 44,000 Euro/QALY).

In the base case analysis, the discounted ICER of the different non-dominated screening strategies fell between 2,600 Euro/LYG (Cytology alone every five years) and 155,500 Euro/LYG (annual cytology age 20 to 29 years, and annual HPV at age 30 years and older). Annual cytology, the current recommended screening strategy in Germany, was dominated. Biennial HPV screening in women aged 30 years and older (and biennial Pap screening in women aged 20 to 29 years) was equally effective as annual Pap screening (91 % versus 93 % risk reduction for cervical cancer) and resulted in a discounted ICER of 28,400 Euro/LYG, which should be cost-effective when compared to other well-accepted medical technologies. Biennial HPV screening in women aged 30 years and older with Pap triage for HPV positives (and biennial Pap screening in women aged 20 to 29 years) was equally effective (92 % risk reduction for cervical cancer) with an ICER of 93,700 Euro/LYG. Annual HPV screening in women aged 30 years and older (and annual Pap screening in women aged 20 to 29 years) was slightly more effective (97 % risk reduction for cervical cancer), but resulted in a discounted ICER of 155,500 Euro/LYG. With higher willingness-to-pay thresholds these strategies could be considered. Only with willingness-to-pay thresholds below 9,000 Euro/LYG less effective screening strategies with screening intervals of three or five years should be considered.

In a scenario analysis with test sensitivity and specificity values from a published German screening study, HPV screening in women aged 30 years or older in screening intervals of two or three years (and biennial Pap screening in women aged 20 to 29 years) was more effective than annual Pap screening (91 % and 83 % versus 78 % risk reduction for cervical cancer). It was also cost-effective as it had a discounted ICER of 24,200 Euro and 5,200 Euro/LYG, respectively. HPV screening in women aged 30 years every five years was less effective than annual Pap screening (71 % versus 78 % risk reduction for cervical cancer), but also cost-effective as it had a discounted ICER of 3,500 Euro/LYG.

5.5.3 Scenario and sensitivity analyses

In sensitivity analyses, variation in the relative sensitivity increase by HPV testing versus cytology, HPV test costs, screening adherence, screening start age, reduction in HPV incidence, and annual discount rate influenced the outcomes.

All cytology strategies were dominated by HPV testing when the relative sensitivity increase of HPV testing as compared to cytology was higher (scenario analysis with data for test accuracy from German studies). HPV testing every one, two or three years was more effective than annual cytology. Biennial HPV screening in women aged 30 years and older (and biennial Pap screening in women aged 20 to 29 years) remained the optimal strategy.

Given the doubling of HPV test costs, biennial screening with a combination of HPV- and Pap-testing in women aged 30 years and older (and biennial Pap screening in women aged 20 to 29 years) was the most efficient strategy. It had a discounted ICER of 46,800 Euro/LYG. Annual Pap cytology was not dominated as it had a discounted ICER of 90,200 Euro/LYG.

With increased screening adherence (> 75 %), a longer screening interval would be cost effective; however, with a low screening adherence (< 45 %), a shorter interval would be cost effective.

With a decrease in HPV incidence of more than 70 %, triennial HPV screening in women aged 30 years and older (and biennial Pap screening in women aged 20 to 29 years) would become the preferred strategy.

Discounted ICER increases with increasing annual discount rate. With an annual discount rate of 7 % or greater, triennial HPV screening in women aged 30 years and older (and biennial Pap screening in women aged 20 to 29 years) would be the preferred strategy.

Increasing the starting age of screening from 20 to 25 years caused no relevant loss in effectiveness but resulted in lower costs. An optimal strategy may be biennial HPV testing in women aged 30 years and older (and biennial Pap screening in women aged 25 to 29 years) with a discounted ICER of 23,400 Euro/LYG. HPV screening in women aged 30 years and older with Pap triage for HPV-positive

women and Pap screening for women of ages 25 to 29 years both in two year screening interval may be cost-effective with a willingness-to-pay threshold of 87,200 Euro/LYG.

5.6 Discussion

Primary HPV screening for cervical cancer is more effective than cytology when considering long-term outcomes such as life expectancy, risk reduction for cervical cancer, and risk reduction for mortality due to cervical cancer. If HPV testing for primary cervical cancer screening were introduced in Germany, the screening interval could be extended to two years at least. The starting age of screening could be increased to 25 years without a reduction in effectiveness. Based on results from base case and sensitivity analyses, biennial HPV screening in women aged 30 years and older (and biennial Pap screening in women aged 25 to 29 years) may be the optimal screening strategy, with a discounted ICER of 23,400 Euro/LYG. With high screening adherence or low Pap sensitivity, a likely circumstance in HPV vaccinated populations or in regions with low Pap screening performance, HPV screening once every three years may be safe and cost-effective.

Our findings are consistent with the results of other published modelling studies, suggesting that HPV screening alone or in combination with cytology is effective and cost-effective with screening intervals of two or three years. However, most international studies did not include annual cytology in their evaluation. Therefore, the results of most international models were of limited use for the German decision context. Only one modelling study evaluated a screening strategy involving HPV testing and Pap triage for HPV-positive women. However, this study evaluated a combination of HPV and cytology screening and HPV screening with Pap triage for HPV-positive women, but not HPV testing alone. Triennial HPV testing in women aged 30 years and older with Pap triage for HPV positives preceded by cytology from age 21 or 25 to 29 years was considered cost-effective as it had a discounted ICER of 78,000 or 53,000 USD/QALY gained.

As in all modelling studies our results have several limitations. First, there were no empirical quality-of-life data to use in implementing the model. Therefore, long-term effectiveness was based on life expectancy instead of quality-adjusted life expectancy. Since screening results in a relatively small gain in life expectancy, changes in quality-of-life due to psychological distress associated with screening results or adverse events of pre-cancer treatment may significantly affect the estimated cost-effectiveness ratios. Second, due to the lack of more detailed data, age-specific adherence rates were assumed to be an average adherence in every screening round independent of prior screening history. No data on adherence patterns were available. In sensitivity analyses, the screening adherence influenced the ICER of the different screening strategies. Third, our decision model did not consider heterogeneity of the population with respect to different HPV types and did not include separate states for women treated for precancerous lesions. Therefore it is of limited value in the prediction of epidemiological and clinical parameters. However, the bias is conservative in that it is against the HPV screening strategy. Fourth, modelling results evaluating the impact of an HPV vaccination on the screening programme are limited. As such, a model containing HPV type specific health states is necessary. In order to consider immunity and transmission dynamics, population based dynamic models are necessary. Fifth, clinical practice patterns were derived from guidelines and clinical expert estimations in order to consider more realistic health care data. Sixth, only direct medical costs of the health care perspective were considered. Inpatient costs were underestimated, which results in a bias against HPV screening. However, in sensitivity analyses, costs of cancer treatment had no influence on decision results.

5.7 Conclusion/recommendations

Based on our analyses and model assumptions the following conclusions were drawn:

- HPV-based primary screening for cervical cancer is more effective than cytology when considering long-term outcomes such as life expectancy, and the reduction in cervical cancer risk and mortality.
- With the introduction of HPV-based primary screening in Germany, the screening interval could be extended to two years for woman with an average risk.

- For women who undergo regular screening, the screening interval could be extended to more than two years. The same applies if the relative sensitivity increase with HPV testing is higher.
- For women with an average risk, the starting age of screening can be increased to 25 years without a relevant loss in effectiveness.
- In populations with low screening adherence, screening in short intervals is recommended.

In the German screening context and after considering effectiveness and cost-effectiveness issues an optimal screening strategy would be biennial HPV testing in women aged 30 years and older preceded by biennial cytology between ages 25 and 29 years.

Our results are based on a conservative modelling approach that is biased against HPV screening. Therefore, the incremental effectiveness and cost-effectiveness of HPV screening may be better in reality and the screening interval may be extended to three years for women who are not at high risk. However, prior to encouraging this extended interval, the effect of these longer intervals on screening adherence and attendance at gynaecological checkups should be carefully considered.

The implementation of an organised screening programme for quality-controlled introduction of HPV-screening and -vaccination with continued systematic outcomes evaluation is recommended.

Future research is necessary for gaining evidence-based information on adherence patterns, the impact of screening results on quality-of-life, as well as on decision-analytic evaluation of different integrated screening strategies in mixed vaccinated and non-vaccinated populations, and systematic evaluation of different practice patterns with respect to diagnostic work-up and treatment after initial screening results.

6 Hauptdokument

6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Weltweit stellte das Zervixkarzinom mit ca. 500.000 Neuerkrankungen und 275.000 Todesfällen 2002 die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen dar[96]. Hingegen konnte der Anteil der Neuerkrankungen und Todesfälle in den Industrieländern seit der Einführung von Früherkennungsuntersuchungen in den 70-er Jahren deutlich gesenkt werden. In Deutschland sank nach der bundesweiten Einführung der Früherkennungsuntersuchung auf Zervixkarzinom (§ 25, Abs. 2, SGB V, 2000 b; SGB = Sozialgesetzbuch) 1971 die jährliche Inzidenz von 1980 bis 2004 von 20,4 auf 12,4 pro 100.000 und die Mortalität von 6,6 auf 2,8 pro 100.000. Gebärmutterhalskrebs bleibt dennoch eine lebensbedrohliche Erkrankung und ist in Deutschland die achthäufigste Krebserkrankung[18], an der jährlich etwa 6.200 Frauen erkranken und 1.660 sterben[1, 90]. Im Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ist eine gynäkologische Untersuchung einmal jährlich ab dem 20. Lebensjahr (LJ) sowie die Entnahme, Verarbeitung und zytologische Beurteilung eines Zervixzellabstrichs nach Papanicolaou (Pap) vorgesehen. Die Entstehung des Zervixkarzinoms steht in engem ätiologischen Zusammenhang mit einer persistierenden Infektion mit verschiedenen Hochrisikotypen des Humanen Papillomavirus (HPV). Gegen zwei der häufigsten HPV-Hochrisikotypen, HPV 16 und 18 stehen mittlerweile zwei zugelassene Impfstoffe zur Verfügung, die seit Juli 2007 auch von der GKV übernommen werden. Im April 2009 hat auch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Aufnahme der HPV-Impfung als Routineimpfung für Mädchen im Alter vor dem Eintritt in das Sexualleben (neun oder zehn bis dreizehn Jahre) in nationale Impfprogramme empfohlen[132]. Da die Impfung nicht vor allen krebsauslösenden Virentypen schützt, ein Großteil der Frauen in den nächsten Jahren nicht geimpft sein wird und bisher noch unbekannt ist, ob der Immunschutz bei Geimpften lebenslang anhält, ist die Aufrechterhaltung der Früherkennungsuntersuchungen weiterhin erforderlich.

In Fachkreisen wird der Einsatz der HPV-DNA-Diagnostik (DNA = Desoxyribonukleinsäure) als neues Screeningverfahren in der Zervixkarzinomfrüherkennung diskutiert. Im Vergleich zur zytologischen Diagnostik zeigt die HPV-DNA-Diagnostik in einer aktuellen Metaanalyse[23] mit 21 klinischen Studien zum HPV-Primärscreening eine um 33 % höhere Sensitivität (95 %-Konfidenzintervall (KI): 20 bis 47 %) bei 6 % (95 %-KI: 4 bis 7 %) niedrigerer Spezifität. Aufgrund der relativ niedrigeren Spezifität der HPV-DNA-Diagnostik wird ihr Einsatz als Primärscreeningverfahren jedoch kontrovers diskutiert[33, 92, 93, 95]. Insbesondere bei jungen Frauen (20 bis 30 Jahre) ist die Prävalenz vorübergehender HPV-Infektionen hoch, ohne dass sich hochgradige Präkanzerosen oder Karzinome entwickeln, sodass hier eine hohe Anzahl falsch positiver Testergebnisse und damit unnötige Besorgnis bei den betroffenen Frauen und ein erhöhter Ressourcenverbrauch für das Gesundheitssystem zu erwarten wären[70].

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 19.12.2006 in seinem Beschluss mit dem Verweis auf noch offene Fragen, ohne deren Beantwortung ein Früherkennungsprogramm mit HPV-DNA-Test derzeit nicht sinnvoll ausgestaltet werden könne, eine Einbeziehung der HPV-DNA-Diagnostik in die Früherkennungsuntersuchung für das Zervixkarzinom abgelehnt. Er hat insbesondere darauf hingewiesen, dass ein Nachweis dafür gegeben sein müsse, dass die Zervixkarzinominzidenz bzw. -mortalität durch einen HPV-Test als primäre Früherkennungsuntersuchung (allein oder in Kombination mit der Zytologie) gesenkt werden könne[35]. Es ist demnach nachzuweisen, ob der Einsatz des HPV-DNA-Tests als Primärscreeningverfahren dieses Ziel erfüllt. Angesichts des Wirtschaftlichkeitsgebots in der GKV § 135 Abs. 1 SGB sollte neben der Bewertung der klinischen Effektivität auch eine Abschätzung der Kosten-Effektivität erfolgen.

In dem von der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) herausgegebenen deutschen Health Technology Assessment (HTA)-Bericht „HPV-DNA-Diagnostik zur Zervixkarzinomfrüherkennung" von Mittendorf et al.[70, 75] ermitteln die Autoren neben der Testgüte eine Reihe weiterer Faktoren, von denen die Effektivität und Kosten-Effektivität einer Einführung der HPV-DNA-Diagnostik in die Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland abhängen:

- Länge des Screeningintervalls
- Schaffung individuell unterschiedlicher Intervalle je nach Screeningergebnis (risikoadaptiertes Screening)
- Höhe der Teilnahmeraten am Früherkennungsprogramm

- Startalter für die Einbindung des HPV-Tests
- Art des Tests als Selbsttest oder beim Facharzt
- Einsatz als primärer Test oder als Triage bei unklaren Befunden
- Rolle der HPV-Impfung in der Zukunft

Der vorliegende HTA-Bericht verfolgt das Ziel, mithilfe einer entscheidungsanalytischen Modellierung[100, 101] die medizinische Langzeit-Effektivität und Kosten-Effektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren allein oder in Kombination mit dem konventionellen Zytologieverfahren im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland systematisch zu evaluieren. Hierbei sollen Fragen nach der optimalen Kombination von Screeningtests, Screeningintervall und der unteren und oberen Altersgrenze für das Screening spezifisch für den deutschen Kontext beantwortet werden, um so Empfehlungen für eine Optimierung der Effektivität und Kosten-Effektivität der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland aussprechen zu können.

6.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

Der wissenschaftliche Stand zum Krankheitsbild des Zervixkarzinoms, zur Epidemiologie, zur Früherkennungsuntersuchung in Deutschland und zur Diagnostik wurde bereits im DIMDI-HTA-Bericht „HPV-DNA-Diagnostik zur Zervixkarzinomfrüherkennung“ von 2007[70] dargestellt, an dem ein Teil der Autoren des vorliegenden Berichts mitwirkte und auf den hier verwiesen wird.

In dem vorliegenden HTA-Bericht werden im Folgenden die Punkte dargestellt, die darüber hinaus für die Fragestellung und für das Verständnis des Lesers im Hinblick auf die entscheidungsanalytische Modellierung wichtig sind.

6.2.1 Gegenwärtiges Zervixkrebsscreening im Rahmen des Krebsfrüherkennungsprogramms in Deutschland

Seit 1971 sind in Deutschland Krebsfrüherkennungsuntersuchungen in den Leistungskatalog der GKV einbezogen und als Krebsfrüherkennungsprogramm bundesweit eingeführt (§ 25, Abs. 2, SGB V, 2000 b) und wurden 1991 auf die neuen Bundesländer ausgedehnt[27]. Dies berechtigt Frauen ab dem 20. LJ einmal jährlich, eine Früherkennungsuntersuchung auf Zervixkarzinom vornehmen zu lassen. Es gibt keine obere Altersgrenze für diese Früherkennungsuntersuchung. Darüber hinaus sind seit November 2008 alle gesetzlich versicherten Frauen, die nach dem 01.04.1987 geboren wurden, dazu verpflichtet, sich vom behandelnden Hausarzt oder Gynäkologen über die Früherkennungsuntersuchung zum Zervixkarzinom beraten zu lassen, andernfalls müssten sie im Fall ihrer Krebserkrankung 2 % statt 1 % ihres Einkommens als Zuzahlung zu Arzneimitteln leisten. Die Untersuchung selbst ist jedoch keine Pflicht[36].

Gemäß den Richtlinien umfasst die Zervixkarzinomfrüherkennung eine gynäkologische Untersuchung sowie die Entnahme, Verarbeitung und zytologische Beurteilung eines Zervixzellabstrichs ggf. unter kolposkopischer Kontrolle von der Portiooberfläche und aus dem Zervikalkanal[27]. Die Diagnose erfolgt anhand der Zytologie (Papanicolaou-Verfahren) nach der Münchner Nomenklatur II von 1989 (Tabelle 1: Klassifikation (Münchner Nomenklatur) und Empfehlung zur Folgeuntersuchung). Anhand der Münchner Klassifikation werden der Schweregrad der zytologischen Veränderung festgelegt und das weitere medizinische Vorgehen empfohlen, sobald der Befund auffällig ist. Zur Diagnosesicherung auffälliger zytologischer Befunde wird der Einsatz von Zytologie und Kolposkopie in Verbindung mit einer Gewebeknipsbiopsie empfohlen[28]. Bei Verdacht auf ein mikroinvasives oder invasives Karzinom ist eine histologische Abklärung durch eine Knipsbiopsie, eine Kürettage des Zervikalkanals, Schlingenexzision (Loop electrosurgical excision procedure (LEEP), Large loop excision of the transformation zone (LLETZ)) oder eine Konisation erforderlich.

In den Leitlinien der Europäischen Union (EU) zur Qualitätssicherung des Zervixkrebsscreenings wird ein populationsbasiertes organisiertes Screeningprogramm mit Einladungssystem und Monitoring zur Qualitätssicherung auf allen Stufen des Programms sowie Screeningintervallen von drei bis fünf Jahren empfohlen[4]. In Deutschland gibt es kein populationsbasiertes, organisiertes Screening mit Einladungssystem. Es existieren jedoch Qualitätssicherungsmaßnahmen für das zytologische Screening und die Abklärungsdiagnostik. In der vertragsärztlichen Versorgung erfolgte eine Qualitätssicherung

der Zytologielabore von 1992 bis Oktober 2007 über die „Vereinbarung zu Qualifikationsvoraussetzungen gemäß § 135 Abs. 2 SGB zur Durchführung von zytologischen Untersuchungen zur Diagnostik der Karzinome des weiblichen Genitale“. Hier war allein der Fachkundenachweis in der zytologischen Diagnostik geregelt. Seit Oktober 2007 existiert eine Neufassung[81], die wesentlich weitergehende Qualitätssicherungsmaßnahmen beinhaltet. So werden neben der fachärztlichen Qualifikation die Qualifikation der Präparatebefunder und die Laborausstattung geregelt sowie Vorgaben zur Durchführung der zytologischen Präparatebefundung gemacht. Eine regelmäßige Stichprobenprüfung der Präparatequalität und der ärztlichen Dokumentation durch die Kassenärztliche Vereinigung werden durchgeführt. Außerdem werden eine jährliche statistische Erfassung der Untersuchungsergebnisse und die Einrichtung eines Recall-Systems für kontrollbedürftige zytologische und histologische Befunde und eine Nachmusterung von mindestens 5 % der negativ befundeten Präparate vorgeschrieben. Wiederholte Beanstandungen können zum Verlust der Genehmigung zur Durchführung und Abrechnung der zytologischen Untersuchung von Abstrichmaterial führen. Die Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung erhebt für den stationären Bereich Qualitätsberichte für Konisationen. Als Qualitätskriterien gelten hier, dass möglichst wenige Patientinnen mit fehlenden Malignitätskriterien (ein Hinweis auf Übertherapie) oder fehlender postoperativer Histologie vorhanden sein sollten. Im ambulanten Bereich gibt es keine Erhebung solcher Qualitätsindikatoren[1].

2007 hätten in Deutschland ca 34 Mio. Frauen die Einschlusskriterien für eine Früherkennungsuntersuchung auf Zervixkarzinom erfüllt. Es wurden insgesamt 21,8 Mio. Zervixabstriche durchgeführt, davon ca. 15,8 Mio. innerhalb von Früherkennungsuntersuchungen[2].

Tabelle 1: Klassifikation (Münchner Nomenklatur) und Empfehlung zur Folgeuntersuchung

Pap	Zytologischer Befund	Empfehlung
I	Normales Zellbild	Kontrolle in 1 Jahr
II	Entzündliche, degenerative oder metaplastische Veränderungen, Hyper- und Parakeratosen	Eventuell zytologische Kontrolle
III	Unklarer Befund (Beurteilung zwischen gut und bösartig nicht möglich)	Je nach klinischem und kolposkopischem Befund kurzfristige zytologische Kontrolle oder sofortige histologische Abklärung
III D	Dysplasie leichten bis mittleren Grades	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle in 3 Monaten, nach Persistenz > 12 Monate von rein zytologischer Kontrolle abzuraten
IV a	Schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle und histologische Klärung (Knipsbiopsie/endozervikale Kürettage)
IV b	Schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ, invasives Karzinom nicht auszuschließen	Siehe IV a
V	Invasives Zervixkarzinom oder anderer maligner Tumor	Siehe IV a

Pap = Test nach Papanicolaou.

Aus: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Zervixkarzinom Tumorzentrum München.[122]

6.2.2 Nomenklatur, Diagnostik und Therapie

Nichtinvasive präkanzeröse Epithelveränderungen verschiedener Organe, die mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergehen, werden mit dem Begriff intraepitheliale Neoplasie (IN, auch Dysplasie genannt) beschrieben. Damit sind histo- und zytomorphologisch fassbare Veränderungen gemeint, die durch atypisch gesteigerte Zellproliferation zu einer Störung der normalen Epitheldifferenzierung und zu zellulären Atypien führen. Die IN des Plattenepithels der Zervix ist HPV-assoziiert und wird in drei Stufen unterteilt: CIN 1 (Atypie auf das basale Epitheldrittel beschränkt), CIN 2 (Atypie im basalen und mittleren Drittel), CIN 3 (Atypie erfasst das oberflächliche Epitheldrittel). Unter CIN 3 fällt auch das Carcinoma in situ (CIS), bei dem die normale Epithelarchitektur komplett aufgehoben ist. Die IN sind auf das Epithel beschränkt, die Basalmembran ist intakt und dementsprechend besteht kein Risiko für eine Metastasierung[27]. Die histopathologische CIN-Klassifikation wird international verwendet. Die im deutschsprachigen Raum verwendete zytopathologische Münchner Nomenklatur hingegen findet keine Verwendung in internationalen Studien. Hier ist die Bethesda-Klassifikation von 2001 relevant.

Tabelle 2: Vergleich zytologischer (Münchener, Bethesda) und histologischer (WHO) Nomenklaturen[27] gibt eine vergleichende Übersicht über die Nomenklaturen.

Tabelle 2: Vergleich zytologischer (Münchener, Bethesda) und histologischer (WHO) Nomenklaturen[27]

Münchner Nomenklatur		**WHO-Nomenklatur; CIN**	**Bethesda-System; Squamous intraepithelial lesion**
I	Normales Zellbild		
II	Leichte entzündliche, degenerative oder metaplastische Veränderungen		
III	Unklarer Befund: schwere entzündliche oder degenerative Veränderungen, auffällige Drüsenzellen; eine Dysplasie, ein Carcinoma in situ oder (in seltenen Fällen) ein Malignom können nicht ausgeschlossen werden		ASC-US: atypische Plattenepithelzellen unklarer Bedeutung ASC-H: atypische Plattenepithelzellen, HSIL nicht auszuschließen
IIID	Leichte bzw. mäßige Dysplasie	CIN 1 geringgradige IN (leichte Dysplasie)	LSIL low-grade squamous intraepithelial lesion
		CIN 2 mäßiggradige IN (mäßige Dysplasie)	HSIL high-grade squamous intraepithelial lesion
IVa	Schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ	CIN 3 hochgradige IN (schwere Dysplasie bzw. Carcinoma in situ)	
IVb	Schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ, invasives Karzinom nicht auszuschließen		
V	Invasives Karzinom		

ASC-H = Atypical squamous cells – cannot rule out a high-grade lesion. ASC-US = Atypical squamous cells of undetermined significance. CIN = Zervikale intraepitiale Neoplasie. HSIL = High-grade squamous intraepithelial lesion. IN = Intraepitheliale Neoplasie. LSIL = Low-grade intraepithelial lesion. WHO = Weltgesundheitsorganisation.

Für die weitere klinische Behandlung wird in Deutschland von der CIN-Klassifikation ausgegangen. Das Kurzzeitrisiko für CIN 3 wird als verlässlicher Surrogatparameter für das langfristige Risiko für ein Zervixkarzinom betrachtet[96].

Bei auffälligen Befunden im primären Screening erfolgt eine Differentialkolposkopie mit Biopsie. Das therapeutische Vorgehen bei histologisch gesicherten CIN richtet sich nach dem Schweregrad der Präkanzerose, dem Befall des Endozervikalkanals, dem Alter und dem Wunsch der Patientin (siehe Tabelle 3: Management von zervikalen intraepithelialen Neoplasien (aus: Interdisziplinäre S2k-Leitlinie Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale 2008[27]). Die operative Therapie hat die vollständige Entfernung der Transformationszone mit allen neoplastischen Läsionen zum Ziel[27].

Tabelle 3: Management von zervikalen intraepithelialen Neoplasien (aus: Interdisziplinäre S2k-Leitlinie Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale 2008[27])

	Management	**OP-Verfahren**	**Konservatives Management**
CIN 1	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle alle 6 Monate (nur bei HPV-HR-Positivität)	Schlingenkonisation, Laserkonisation/Vaporisation (bei Befundpersistenz, HPV-HR-Positivität und Wunsch der Patientin)	Bis zu 24 Monate (nur bei HPV-HR-Positivität relevant)
CIN 2	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle alle 6 Monate (nur bei HPV-HR-Positivität)	Schlingenkonisation, Laserkonisation/Vaporisation (bei Befundpersistenz, HPV-HR-Positivität und Wunsch der Patientin)	Bis zu 12 Monate (nur bei HPV-HR-Positivität relevant)

Tabelle 3: Management von zervikalen intraepithelialen Neoplasien – Fortsetzung

CIN 3	Therapie	Konisation (Schlinge, Laser, Nadel, Messer)	In graviditate
Ausdehnung in die tiefe Endozervix	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle	Konisation (Schlinge, Laser oder Messer)	Bei CIN 1 möglich (nur bei HPV-HR-Positivität relevant)

CIN = Zervikale intraepitheliale Neoplasie. DGGG = Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. HPV-HR = Humanes Papillomavirus – High Risk. OP = Operation.

Die Behandlung des invasiven Zervixkarzinoms erfolgt stadienspezifisch. Tabelle 4: Operative Therapie des invasiven Zervixkarzinoms nach interdisziplinärer S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms 2008[27] zeigt die Stadieneinteilung der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) und einen groben Überblick zu den hieraus abgeleiteten Therapieempfehlungen der interdisziplinären S2k-Leitlinie 2008[27]. Da die vorliegende Arbeit der Krebsfrüherkennung gewidmet ist, wurde diese Empfehlung exemplarisch ausgewählt, um einen Kurzüberblick über mögliche Therapieoptionen beim invasiven Zervixkarzinom zu geben.

Tabelle 4: Operative Therapie des invasiven Zervixkarzinoms nach interdisziplinärer S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms 2008[27]

FIGO-Stadium	Beschreibung	Standardtherapie
IA1	Invasives Karzinom, das lediglich mikroskopisch identifiziert wird. Invasion begrenzt auf gemessene Stroma-Invasion mit maximaler Tiefe von 3 mm und Oberflächenausdehnung von nicht mehr als 7 mm	Konisation (fertilitätserhaltend), vaginale oder abdominale Hysterektomie
IA1 L1	Invasives Karzinom, das lediglich mikroskopisch identifiziert wird. Invasion begrenzt auf gemessene Stroma-Invasion mit maximaler Tiefe von 3 mm und Oberflächenausdehnung von nicht mehr als 7 mm, Konisation nicht im Gesunden oder Risikofaktoren	Konisation, vaginale/ abdominale Hysterektomie plus pelvine Lymphonodektomie
IA2	Gemessene Stromatiefe > 3 mm ≤ 5 mm, Oberflächenausdehnung ≤ 7 mm	Radikale Hysterektomie und systematische pelvine, stadienabhängige ggf. paraaortale Lymphonodektomie
IB	Klinisch erkennbare Läsionen, begrenzt auf Cervix uteri oder subklinische Läsionen mit größeren Maßen als Stadium IA	
IIA	Zervixkarzinom infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum mittleren Drittel der Vagina, ohne Infiltration des Parametriums. Infiltration der oberen 2/3 der Vagina	
IIB*	Wie IIA aber mit Infiltration des Parametriums aber keine Ausbreitung zur Beckenwand	
IIIA	Tumor befällt unteres Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand	Simultane Radiochemotherapie
III B	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere	
IV	Tumor inflitriert Schleimhaut von Blase oder Rektum und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens	
IV	Tumor inflitriert Schleimhaut von Blase oder Rektum und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens	Bei zentraler Tumormanifestation (Beckenwand frei) mit Blasen und/oder Rektuminfiltration: Exenteration

FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique.

* Je nach histopathologischen Risikofaktoren adjuvante Radiochemotherapie.

6.2.3 HPV-Typen, Viruslast und Verfahren der HPV-DNA-Diagnostik

Es gibt mehr als 40 genetisch verschiedene HPV-Typen, die den Genitaltrakt infizieren können. Das Risiko für die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs ist bei den unterschiedlichen Virustypen verschieden hoch. Die Arbeitsgruppe der International Agency for Research on Cancer (IARC) der WHO, die Risikofaktoren für die Krebsentstehung klassifiziert, hat auch die Höhe des Karzinomrisikos der

Zervixkarzinomentstehung durch verschiedene HPV-Typen klassifiziert[12]. Bei zwölf Virustypen geht man aufgrund von Metaanalysen von Fallserien mit den Prävalenzen der verschiedenen Virustypen bei Frauen mit und ohne Zervixkarzinom und Labordaten zum Wirkmechanismus von einem gesichert hohen Risiko aus. Unter ihnen weist der Virustyp 16 ein besonders hohes krebsverursachendes Potenzial auch in mehreren anderen Geweben (Vulva, Vagina, Penis, Anus, Mundhöhle, Mandeln) außer dem Gebärmutterhalsepithel auf. Die Klassifizierung der übrigen Viren ist Tabelle 5: Epidemiologische Klassifizierung der HPV-Typen bewertet durch die International Agency for Cancer Research der Weltgesundheitsorganisation 2009[12] zu entnehmen. Die Verteilung der Häufigkeit verschiedener HPV-Typen unterscheidet sich geografisch, jedoch sind weltweit die am häufigsten in Zervixkarzinomen vorkommenden HPV-Typen HPV-Typ 16 (55 %) und 18 (16 %), die nächsten sechs häufigsten Virustypen sind 31, 33, 35, 45, 52 und 58, die zusammen etwa weitere 20 % ausmachen[21]. Die Einschätzung der seltener auftretenden Virentypen wird durch das gemeinsame Auftreten mit den bereits als karzinogen bekannten erschwert. Ein wichtiges Ziel bei der Klassifizierung ist es, weitere relevante Virentypen für neue HPV-DNA-Tests zu identifizieren. Fehlklassifizierungen können die Sensitivität und Spezifität der Tests relevant beeinflussen[19].

Tabelle 5: Epidemiologische Klassifizierung der HPV-Typen bewertet durch die International Agency for Cancer Research der Weltgesundheitsorganisation 2009[12]

Gruppe	Kommentar	HPV-Typen
1: Karzinogen für Menschen	Am stärksten kanzerogen, Nachweis der Karzinogenität an verschiedenen Organen	16
	Ausreichende Evidenz für den Nachweis von Karzinogenität an der Zervix	18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
2A: Wahrscheinlich karzinogen	Eingeschränkte Evidenz für Karzinogenität von Zervixkrebs beim Menschen und starke mechanistische Evidenz	68
2B: Möglicherweise karzinogen	Eingeschränkte Evidenz für Karzinogenität von Zervixkrebs beim Menschen	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82
2B: Möglicherweise karzinogen	Aufgrund der phylogenetischen Analogie zu anderen HPV-Typen mit ausreichender oder begrenzter Evidenz für Karzinogenität beim Menschen	30, 34, 69, 85, 97
3: Karzinogenität nicht klassifizierbar	Inadäquate epidemiologische Evidenz für Karzinogenität beim Menschen und ohne karzinogenes Potenzial in mechanistischen Studien	6, 11

HPV = Humanes Papillomavirus.

Eine geringe Menge an HPV-DNA (Viruslast, viral load) im Epithel geht mit mikroskopisch normalem Epithelgewebe einher und mit einem geringeren Risiko für Krebsvorstufen (CIN). In der klinischen Praxis ist die prognostische Bedeutung einer zunehmenden Viruslast außer für HPV 16 unklar. So sind einige der höchsten Viruslasten mit sich wieder zurückbildenden CIN 1 oder Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) assoziiert. Im Zervixkarzinomgewebe werden keine großen Mengen intakter Viren gebildet. Aufgrund der großen Variabilität der Viruslast und der Unsicherheit über deren prognostische Bedeutung bleibt ihre Rolle für den Krankheitsverlauf der HPV-Infektion unklar, ebenso wie die Bedeutung der gleichzeitigen Infektion mit mehreren verschiedenen Virustypen[72, 96].

Die etablierte Methode für den Nachweis einer HPV-Infektion ist der Nachweis der viralen Nukleinsäuren (DNA) in den Zervixabstrichen. Hierfür haben sich bis dato zwei molekularbiologische Verfahren etabliert: der HPV-DNA-Nachweis mittels einer viralen DNA-Vervielfältigung (Amplifikation) durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR) bei Einsatz standardisierter Primer (z. B. GP5+/GP6+, MY09/11, SPF10) und anschließender Hybridisierung und der Hybrid Capture 2 (HC2) -Test, eine auf Hybridisierung mit anschließender Signalverstärkung basierende Methode[3, 4]. Der HC2-Test wurde im April 2003 von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für das Zervixkarzinomscreening bei Frauen ab einem Alter von 30 Jahren zugelassen und ist bis dato der einzige zugelassene HPV-DNA-Test in den USA[3]. Dieser besitzt auch eine Zulassung (CE-Zertifikat) für Europa.

Mit dem HC2-Test werden 1 pg HPV-DNA pro Milliliter nachgewiesen. Vorteile des HC2-Tests sind seine relativ einfache Handhabung und eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Der HC2-Test ist ein semiquantitativer Test und kann fünf verschiedene Niedrigrisiko- (low-risk) und 13 Hochrisiko-

HPV-Typen (high-risk) identifizieren. Eine Unterscheidung der HPV-Typen ist jedoch nicht möglich, sondern es werden Niedrig- (HCV-Typ 6, 11, 42, 43, 44) und Hochrisiko- (HPV-Typ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66) HPV-Gruppen nachgewiesen. Neuere Versionen des HC2-Tests, in denen die Virustypen 16, 18 und 45 typisiert werden, sind in der Entwicklung[88]. Bei der PCR erfolgt zunächst eine Amplifikation der Virus-DNA. Mittels Sequenzanalyse oder Hybridisierung mit virustypspezifischen Sonden kann eine HPV-Typisierung erfolgen. Es können sehr geringe Mengen an HPV-DNA mit dieser Methode nachgewiesen werden. Die klinische Sensitivität und Spezifität beider HPV-Nachweisverfahren sind vergleichbar, zumindest soweit GP5+/6+-PCR-Assays verwendet werden[68]. Siehe auch den nachfolgenden Abschnitt zur Testgüte.

6.2.4 Testgüte der HPV-DNA-Diagnostik im Vergleich zur Zytologie

Die HPV-Diagnostik wird derzeit in vier klinischen Anwendungsfeldern als potenziell nützlich erachtet: Erstens als Primärscreening allein oder in Kombination mit zytologischem Pap-Test, um Vorstufen des Zervixkarzinoms zu entdecken, zweitens als Triagetest, um zu entscheiden, ob Frauen, die geringfügige Auffälligkeiten im Pap-Abstrich haben, einer weiteren kolposkopischen Untersuchung und Behandlung unterzogen werden sollen, drittens in der Nachsorge von Frauen, bei denen in der Kolposkopie keine Läsion entdeckt worden ist und viertens als Nachfolgetest für Frauen, deren Krebsvorstufe durch lokale Ablation oder Exzision behandelt worden ist, um die Frauen schneller und genauer zu identifizieren, bei denen keine Heilung erzielt werden konnte[23]. Der vorliegende Bericht befasst sich ausschließlich mit dem Einsatz der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningtest.

Im HTA-Bericht von Mittendorf et al.[70] von 2007 zur HPV-DNA-Diagnostik zur Zervixfrüherkennung werden 26 Diagnosestudien eingeschlossen, die HPV-Testverfahren (HC2 oder PCR) direkt mit zytologischen Testverfahren vergleichen und als zu diagnostizierenden Krankheitsstatus ein Stadium von CIN 2 und größer untersuchen sowie als Referenzstandard Kolposkopie oder Biopsie verwenden. In 25 der 26 Studien ist die Sensitivität des HPV-Tests (45,7 % bis 100 %) größer als die des zytologischen Tests (61,3 % bis 94 %). Hingegen weisen in 21 von 26 Studien die zytologischen Testverfahren eine höhere Spezifität (51 % bis 99,2 %) als die HPV-Tests (15,9 % bis 97,4 %) auf[70].

In einer jüngst veröffentlichten Metaanalyse von Cuzick et al.[23] werden 21 Studien eingeschlossen, die HPV-Tests mit zytologischen Verfahren hinsichtlich der Diagnostik der Stadien CIN 2 und größer vergleichen. Abgesehen von zwei Studien aus Indien ist die Sensitivität des HPV (HC2)-Tests stets höher. Insgesamt ist die Sensitivität um 33 % (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 20 bis 47 %) höher als bei zytologischen Verfahren. Der gepoolte Schätzer der Spezifität ist hingegen 6 % (Quotient 0,94 95 %-KI: 0,92 bis 0,98) niedriger für HPV (HC2).

Die gepoolte Sensitivität für den HPV (HC2)-Test liegt insgesamt bei 89,7 % (95 %-KI: 86,4 bis 93,0 %) und variierte zwischen 50 % und 100 %. Die gepoolte Sensitivität zur Diagnose von CIN 2-Stadien und höher für den HPV (PCR)-Test liegt mit 84,2 % (95 %-KI: 77,0 bis 91,5 %) etwas niedriger. Die Spezifität war hingegen für den PCR-Test mit 95,1 % (95 %-KI: 93,4 bis 96,8 %) gegenüber dem HC2-Test mit 88,2 % (95 %-KI: 86,2 bis 90,1 %) höher. Da die PCR-Tests jedoch verschiedene Primer und Nachweismethoden verwendeten, ist die Heterogenität der Ergebnisse hier größer. Hauptquelle der Heterogenität für beide HPV-Testverfahren ist jedoch der Kontinent, in dem die Studien stattfanden. Die höchste Testgüte des HPV (HC2)-Tests wurde in acht Studien aus Europa und Nordamerika erzielt mit einer gepoolten Sensitivität von 98,1 (95 %-KI: 96,8 bis 99,4 %) und einer gepoolten Spezifität von 91,7 % (95 %-KI: 90,3 bis 93,1 %).

6.2.5 Screeningstrategien für ein HPV-Primärscreening

Grundsätzlich ist eine Vielzahl verschiedener Strategien denkbar, die HPV-DNA-Diagnostik in die Zervixkarzinomfrüherkennung zu integrieren. Der HPV-Test könnte zum Beispiel allein als Primärscreeningverfahren in einem jährlichen Screeningintervall, so wie bisher der Pap-Test oder in längeren Screeningintervallen eingesetzt werden. Beide Tests könnten parallel oder sequenziell miteinander kombiniert und in Abhängigkeit vom jeweiligen Testergebnis könnten risikoabhängige Screeningstrategien mit unterschiedlich langen Intervallen durchgeführt werden. Cuzick und Kollegen[23] argumentieren, dass in einem solchen sequenziellen Szenario der sensitivere Test, also der HPV-Test als erster eingesetzt werden sollte und danach der Test mit der höheren Spezifität bei HPV-positiven Frauen, um die

weitere Vorgehensweise zu bestimmen (zytologische Triage), wobei erst Frauen ab 25 Jahren in das Screening einbezogen werden sollten. Naucler et al.[85] analysierten die Daten des Interventionsarms einer randomisierten kontrollierten Studie aus Schweden mit 6.250 Frauen im Alter von 32 und 38 Jahren hinsichtlich der Testsensitivität für die Diagnose von CIN 3-Läsionen und invasivem Krebs, der Anzahl der benötigten Screeningtests und des positiven prädiktiven Werts (d. h. die Wahrscheinlichkeit, die Krankheit zu haben, wenn der Test positiv ist) in elf verschiedenen Screeningstrategien. Die oben vorgeschlagene Strategie mit der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningtest und der zytologischen Triage von HPV-positiven Frauen wies von allen Strategien den zweithöchsten Zuwachs der Sensitivität, um 30 % (95 %-KI: 9 % bis 54 %) mit dem geringsten Verlust des positiven prädiktiven Werts auf 87 % (95 %-KI: 60 % bis 126 %) und einem vergleichsweise geringen Anstieg der Testanzahl von 12 % gegenüber einer Teststrategie mit nur einem der beiden Tests auf.

Die jüngsten interdisziplinären S2k-Leitlinien verschiedener ärztlicher Fachgesellschaften[27] geben Empfehlungen zum Einsatz der HPV-DNA-Diagnostik in der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland. Es wird empfohlen, den Pap-Test grundsätzlich als Primärscreeningtest beizubehalten, jedoch ab dem 30. LJ abgesehen von den Kategorien ab Pap IVa, wo ohne weitere Testung die Differentialkolposkopie mit Biopsie erfolgen sollte, stets einen zusätzlichen HPV-DNA-Test durchzuführen (siehe Tabelle 6: Empfehlungen zur weiteren Diagnostik abhängig vom zytologischen und vom HPV-Befund der interdisziplinären S2k-Leitlinie Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale 2008[27]). Diese Empfehlung weicht von den Richtlinien des G-BA ab, die einen Einsatz der HPV-DNA-Diagnostik ausschließlich zur Abklärung auffälliger und unklarer Pap-Befunde sowie nach Therapie von Zervixkarzinomen und ihren Vorstufen zulässt.

Tabelle 6: Empfehlungen zur weiteren Diagnostik abhängig vom zytologischen und vom HPV-Befund der interdisziplinären S2k-Leitlinie Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale 2008[27]

Zytologischer Befund	HPV-Befund	Zytologische Kontrolle	Weitere Diagnostik
Pap I/II	HR-negativ	Routineintervall	----------
	HR-positiv	12 Monate	Gleichzeitig HPV-Kontrolle. Falls wieder HR-positiv oder zytologisch auffällig: Dysplasiesprechstunde*
Pap II W	HR-negativ	12 Monate	+ Erneute HPV-Testung
	HR-positiv	6 Monate	Gleichzeitig HPV-Kontrolle. Falls wieder HR-positiv oder zytologisch auffällig: Dysplasiesprechstunde*
Pap III/III D erstmalig**	HR-negativ	6 Monate	+ Erneute HPV-Testung
	HR-positiv	3 bis 6 Monate	Falls erneut HPV-HR-positiv: Dysplasiesprechstunde*
Pap III/III D wiederholt**	HR-negativ	6 Monate	+ Erneute HPV-Testung. In jedem Fall Dysplasiesprechstunde* nach 12 Monaten
	HR-positiv	----------	Dysplasiesprechstunde*
Pap IV a und höher	Unabhängig	----------	Dysplasiesprechstunde*

HPV = Humanes Papillomavirus. HR = Hochrisiko. Pap = Test nach Papanicolaou.

* Dysplasiesprechstunde = Differentialkolposkopie mit Biopsie eventueller Herdbefunde.

** Bei Pap III mit dringendem Verdacht auf höhergradige Atypie in jedem Fall rasche diagnostische Abklärung.

6.3 Forschungsfragen

Hauptziel des vorliegenden HTA-Berichts ist eine systematische Evaluation der medizinischen und ökonomischen Langzeitkonsequenzen des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren allein oder in Kombination mit dem konventionellen Zytologieverfahren (Pap-Test) im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland. Der Einsatz der HPV-DNA-Diagnostik nach erfolgter Kolposkopie und im Rahmen der Nachsorge nach der Therapie von CIN ist nicht Gegenstand der Fragestellung. Anhand der zum heutigen Zeitpunkt verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz soll mittels eines entscheidungsanalytischen Ansatzes geklärt werden, ob sich durch den Einsatz des

HPV-DNA-Screeningverfahrens die Effektivität der Zervixkarzinomfrüherkennung erhöhen lässt, d. h. ob dadurch die Lebenserwartung erhöht und/oder die Zervixkrebsinzidenz gesenkt werden kann und mit welchen Auswirkungen auf die Kosten und die Kosten-Effektivität der Zervixkarzinomfrüherkennung gerechnet werden muss.

Zusätzlich werden zentrale Fragen bearbeitet wie z. B. die Bestimmung der optimalen Kombination von verschiedenen Primärscreeningverfahren, Screeningintervall und der unteren und oberen Altersgrenze für das Screening sowie nach einem risikobasierten Vorgehen. Ziel ist dabei die Bestimmung einer optimalen Screeningstrategie für die Zervixkrebsfrüherkennung, um eine Unter-, Über- oder Fehlversorgung zu vermeiden.

Die folgenden Forschungsfragen sollen im Einzelnen untersucht werden:

1. Wie ist die medizinische Langzeit-Effektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung hinsichtlich der gewonnenen Lebenserwartung und der Verminderung von Zervixkarzinomfällen in Deutschland zu bewerten?
2. Wie verhält sich die gesundheitsökonomische Effizienz der Zervixkarzinomfrüherkennung gemessen in Euro pro zusätzlich gewonnenem LJ durch die HPV-DNA-Diagnostik im Kontext des deutschen Gesundheitssystems?
3. Wie kann die Screeningstrategie bezüglich Testkombination, Altersgrenzen und Screeningintervallen optimiert werden und welche Empfehlungen sind daraus für den deutschen Kontext abzuleiten?

6.4 Methodik

6.4.1 Methodik der Markov-Modellierung

Der relevante Zeithorizont für Screeningmaßnahmen zur Früherkennung des Zervixkrebses liegt im Bereich mehrerer Dekaden bis zu lebenslang. Aus diesem Grund gibt es keine ausreichenden empirischen Ergebnisse aus randomisierten klinischen Studien und Studien zur Testgüte der Screeningtests müssen systematisch, transparent und nachvollziehbar mit den Ergebnissen weiterer Studien (z. B. epidemiologischer Studien zum Krankheitsverlauf und der Inzidenz sowie Mortalität des Zervixkarzinoms) verknüpft werden. In diesen Fällen sind entscheidungsanalytische Modellierungsstudien durchzuführen[101]. Die Entscheidungsanalyse ist ein systematischer, expliziter und quantitativer Ansatz zur Entscheidungsfindung unter Unsicherheit[53]. Die Struktur des Ablaufs aller möglichen Ereignisse wird in Form von Ereignisbäumen dargestellt, die die Wahrscheinlichkeiten dieser Ereignisse mit ihren verschiedenen medizinischen und/oder ökonomischen Konsequenzen beinhalten. Zur Analyse dieser Daten werden probabilistische Verfahren herangezogen, insbesondere das Entscheidungsbaumverfahren und die Markov-Modelle[100]. Das Ziel der Entscheidungsanalyse ist die Auswahl einer Handlungsstrategie durch Gewichtung des medizinischen Nutzens, der Risiken und gegebenenfalls der Kosten der verschiedenen Handlungsalternativen[103]. Es wird ein entscheidungsanalytisches Markov-Modell (*state transition model*) entwickelt, das den natürlichen Krankheitsverlauf und den Krankheitsverlauf unter den verschiedenen Screeningstrategien mit den jeweils anfallenden Kosten für Screening, Diagnostik und Behandlung einer Kohorte von Frauen im Alter von 15 Jahren über deren Lebenszeit abbildet.

Ein Markov-Modell enthält verschiedene a priori festgesetzte Gesundheitszustände (Markov-Zustände), die von einer hypothetischen Kohorte von Patienten durchlaufen werden können[9, 111]. Dabei wird die Zeit in feste Zeitintervalle (Markov-Zyklen), z. B. Jahres-Intervalle, eingeteilt. Nach jedem Zyklus können die Mitglieder der Kohorte mit bestimmten Übergangswahrscheinlichkeiten entweder in andere Gesundheitszustände übertreten, im aktuellen Gesundheitszustand verweilen oder an der untersuchten Krankheit oder anderen Ursachen sterben. In einem Markov-Modell hängen die Übergangswahrscheinlichkeiten ausschließlich vom momentanen Gesundheitszustand ab (Markov-Annahme)[9, 102, 111].

In der sogenannten Markov-Spur werden für die Kohorte pro Zyklus die Effektivität (klinische Ereignisse, LJ) und die angefallenen Kosten festgehalten[102]. Die Erwartungswerte für Kosten und medizinische Effektivität ergeben sich durch Aufsummierung der zyklenspezifischen Werte über den gesamten Zeithorizont der Analyse und können für die verschiedenen evaluierten medizinischen Technologien gegenübergestellt werden. Aus dem Quotienten der Kostendifferenz (inkrementelle Kosten) und der Effektivitätsdifferenz (inkrementelle Effektivität) ergibt sich dann das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKEV) einer Technologie im Vergleich zu einer anderen[63]. Aber auch für die rein klinische

Entscheidungsanalyse zur Abwägung von Lebensdauer und Lebensqualität eignet sich der Einsatz von Markov-Modellen[102].

Markov-Modelle sind als entscheidungsanalytische Methode anzuwenden, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist[110].

- Das Entscheidungsproblem beinhaltet zeitveränderliche Risiken oder Kosten.
- Der Zeitpunkt des Eintretens eines bestimmten Ereignisses (time-to-event) spielt eine Rolle.
- Relevante Ereignisse können mehrmals auftreten.

Alle drei Kriterien sind im Fall der Entstehung und des Verlaufs des Zervixkarzinoms erfüllt und erfordern damit die Verwendung eines Markov-Modells zur Analyse der vorliegenden Forschungsfragen.

6.4.2 Entscheidungsanalytisches Markov-Modell

6.4.2.1 Wissenschaftliche Vorleistungen

Im Rahmen eines HTA zum Thema „Dünnschichtpräparationen und computergestützte Untersuchungen von Zervixabstrichen – Gesundheitsökonomische Evaluation und systematische Entscheidungsanalyse“[104, 105], das vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherheit (BMGS) und dem DIMDI in Auftrag gegeben wurde, wurde für den gesamtdeutschen Kontext ein entscheidungsanalytisches Markov-Modell (German Cervical Cancer Screening Model (GCCSM)) zum Screening auf Zervixkarzinom entwickelt, das den natürlichen Erkrankungsverlauf des Zervixkarzinoms simuliert. Dies geschah in Kooperation mit international führenden Experten und Entwicklern entscheidungsanalytischer Modelle zum Zervixkarzinomscreening (Prof. Dr. Sue Goldie, Harvard Center for Risk Analysis, Harvard School of Public Health, Boston, USA. Dr. Evan Myers, Center for Clinical Health Policy Research-Evidence-Based Practice Center and Division of General Internal Medicine, Duke University, Durham, North Carolina, USA). Es wurde außerdem ein internationales, interdisziplinäres Netzwerk (German Cervical Cancer Screening Model Group) von Experten aus den Bereichen Tumorepidemiologie, Zytologie, Gynäkologie, Gesundheitsökonomie, und entscheidungsanalytische Modellierung etabliert.

Dieses Markov-Modell berücksichtigt deutsche klinische, epidemiologische und ökonomische Daten und ist intern und extern anhand von Beobachtungsdaten aus verschiedenen deutschen Krebsregistern validiert[105]. Es wurde im Rahmen des oben genannten HTA-Berichts mehrfach eingesetzt, um Analysen zur Effektivität und Kosten-Effektivität neuer Screeningtechnologien im Vergleich zum konventionellen Screening für den deutschen Kontext durchzuführen[106-108, 112-115]. Das GCCSM berücksichtigt jedoch weder im natürlichen Krankheitsverlauf die Heterogenität der Population bezüglich einer HPV-Infektion noch in den Screeningstrategien die HPV-DNA-Diagnostik.

Dieses Modell ist modular programmiert und damit flexibel und anpassungsfähig. Es wurde für die Fragestellungen des vorliegenden HTA-Berichts erweitert und modifiziert. Weiterhin steht das bereits etablierte interdisziplinäre Expertennetzwerk für Diskussion und Beantwortung klinischer, epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Fragen im Rahmen der Themenstellung zur Verfügung ergänzt um weitere nationale und internationale Experten im Bereich HPV-DNA-Diagnostik und Modellierung.

6.4.2.2 Modellstruktur

Basierend auf das für den deutschen Kontext entwickelte GCCSM[105] und dem Modell von Legood et al.[62] von 2006 für Großbritannien, das eine ähnliche Modellstruktur besitzt wie das Modell von Myers et al.[78], wird ein erweitertes und an die Fragestellungen des vorliegenden HTA-Berichts angepasstes entscheidungsanalytisches Markov-Modell entwickelt. Im Folgenden wird die Struktur des entscheidungsanalytischen Modells dargestellt.

Das Markov-Modell bildet den natürlichen Krankheitsverlauf (Abbildung 1) sowie den Krankheitsverlauf unter verschiedenen Screeningstrategien mit den jeweils dafür anfallenden Kosten für Screening, Diagnostik und Behandlung für eine Kohorte von Frauen ab einem Alter von 15 Jahren über deren Lebenszeit ab. Die Kohorte kann im zeitlichen Verlauf verschiedene Gesundheitszustände durchlaufen, die basierend auf den zytologisch-histologischen Stadien der Zervixkrebserkrankung festgelegt sind.

In Deutschland wird die Münchner Zytologie-Klassifikation des Pap-Tests verwendet. Internationale Studien zur Sensitivität des Pap-Tests sind jedoch vorwiegend in Bethesda-Klassifikation (Atypical squamous cells of undetermined significance [ASC-US], LSIL, HSIL) oder in der Histologie-Klassifika-

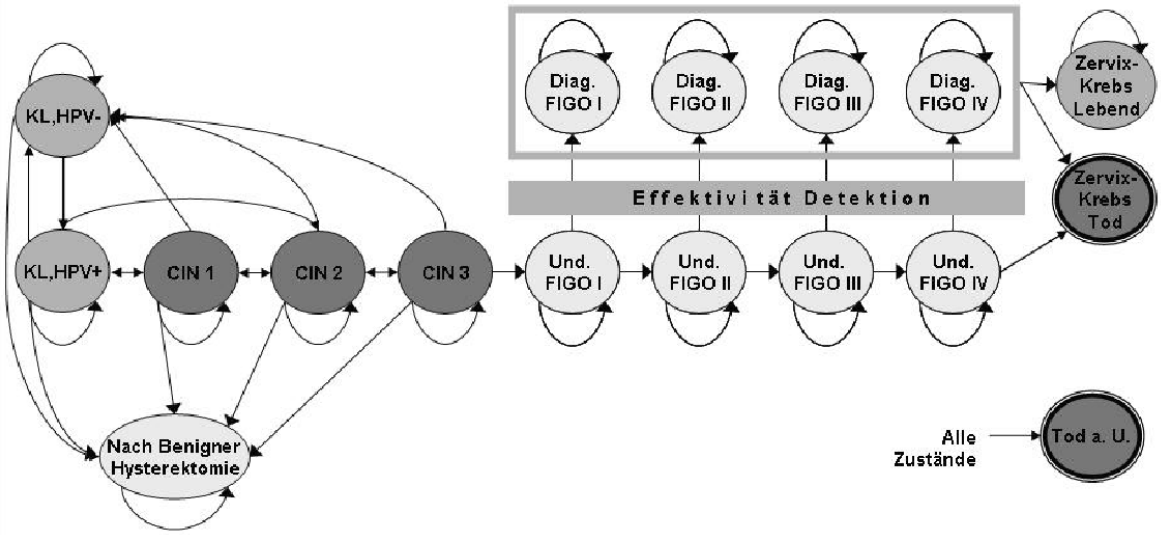
tion der WHO (CIN 1, CIN 2, CIN 3) angegeben. Die Gesundheitszustände (Markov-Zustände) des entscheidungsanalytischen Modells sind auf der CIN-Klassifikation aufgebaut, da diese leichter auf die Münchener Pap-Klassifikation abgebildet werden kann (CIN 1 und 2: Pap IIID; CIN 3 inklusive CIS: Pap IV; invasives Karzinom: Pap V).

Das Markov-Modell umfasst 20 Gesundheitszustände: (1) Keine Läsion und HPV-negativ, (2) Keine Läsion und HPV-positiv, (3) CIN 1, (4) CIN 2, (5) CIN 3 und CIS, (6) Zustand nach benigner Hysterektomie, (7 bis 10) nichtdiagnostiziertes invasives Karzinom FIGO I bis FIGO IV, (11 bis 14) diagnostiziertes invasives Karzinom FIGO I bis FIGO IV, (15 bis 18) FIGO I bis IV Überleben, (19) Tod durch Zervixkarzinom, (20) Tod durch andere Ursache.

Der Zeithorizont der Analyse ist lebenslang und wird in gleichgroße zeitliche Intervalle (Markov-Zyklen) von einem Jahr unterteilt. Innerhalb eines jeden Markov-Zyklus können Frauen aufgrund eines invasiven Zervixkarzinoms basierend auf den krebsstadien-spezifischen Überlebenskurven oder aus anderer Ursache in Abhängigkeit des Alters sterben, sie können in ihrem Gesundheitszustand verweilen oder zu einem anderen Gesundheitszustand pro- oder regredieren. Die Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms kann nur durch eine Progressionsabfolge über eine persistierende HPV-Infektion (Zustand: Keine Läsion und HPV-positiv) und die Entwicklung von CIN (Zustände: CIN 1, CIN 2, CIN 3/CIS) erfolgen. Eine spontane Krebsentwicklung ohne vorherige HPV-Infektion und Entwicklung von Dysplasien werden im Modell nicht zugelassen und in der Fachliteratur auch als nicht wahrscheinlich angesehen. Das Modell berücksichtigt dabei nicht die Heterogenität der Population bezüglich der Infektion mit unterschiedlichen HPV-Typen.

Die CIN können regredieren. Eine Regression vom Gesundheitszustand des invasiven Karzinoms wird im Modell ausgeschlossen. Eine Frau kann zu jeder Zeit mit Ausnahme der Stadien mit invasivem Karzinom eine ausschließlich benigne Hysterektomie erfahren und wird dann nicht mehr auf Zervixkrebs gescreent. CIN können durch ein auffälliges Screeningtestergebnis entdeckt und gemäß der deutschen klinischen Praxis kontrolliert oder behandelt werden. Behandelte Frauen gehen in den Gesundheitszustand „Keine Läsion, keine HPV-Infektion" zurück. Unabhängig vom Screening kann ein Zervixkarzinom auch aufgrund von klinischen Symptomen entdeckt werden. Wird ein Zervixkarzinom entweder durch Screening oder aufgrund klinischer Symptomatik entdeckt, so wird es gemäß der deutschen klinischen Praxis behandelt. An Zervixkarzinom erkrankte und behandelte Frauen werden nicht wieder in die Population für das Primärscreening zurückgeführt. Hier wird die vereinfachte Annahme getroffen, dass eine Hysterektomie erfolgt, was für die meisten Frauen zutrifft.

Abbildung 1: Markov-Modell in Form eines Zustandsübergangsdiagramms stellt eine vereinfachte Darstellung (Zustands-Übergangs-Diagramm) des natürlichen Verlaufs der Krankheit im Markov-Modell dar.



CIN = Zervikale intraepitheliale Neoplasie. CIN 3 repräsentiert CIN 3 plus Carcinoma in situ. Diag. = Diagnostiziertes Zervixkarzinom. FIGO = Karzinomeinteilung nach Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique. HPV = Humanes Papillomavirus. KL = Keine Läsion. Und. = Nichtdiagnostiziertes Zervixkarzinom.

Abbildung 1: Markov-Modell in Form eines Zustandsübergangsdiagramms

6.4.2.3 Evaluierte Screeningstrategien

Es werden insgesamt 18 verschiedene Screeningstrategien miteinander verglichen. Folgende Testverfahren werden einbezogen:

- Pap-Test allein
- HPV-DNA-Test allein ab dem 30. LJ unter Beibehaltung des Pap-Tests vom 20. bis 29. LJ
- Pap-Test und HPV-DNA-Test in Kombination ab dem 30. LJ unter Beibehaltung des Pap-Tests vom 20. bis 29. LJ
- HPV-DNA-Test ab dem 30. LJ und Pap-Triage für die Abklärungsdiagnostik von positiven HPV-Testergebnissen unter Beibehaltung des Pap-Tests vom 20. bis 29. LJ
- Kein Screening

Für diese Testverfahren werden jeweils verschiedene Screeningintervalle, zum Teil risikoadaptiert je nach Testergebnis untersucht. Die sich aus der Kombination ergebenden 18 Screeningstrategien sind in Tabelle 7: Im Modell verglichene Screeningstrategien aufgeführt.

In jüngsten Publikationen[23] wird der Einsatz eines sensitiveren Tests (HPV) gefolgt von einem Test höherer Spezifität (Pap) bei initialem positiven Befund des ersten Tests als geeignet betrachtet, die geringere Spezifität des ersten Tests auszubalanzieren. Aus diesem Grund werden die HPV-mit Pap-Triage-Strategien im Modell evaluiert.

Tabelle 7: Im Modell verglichene Screeningstrategien

	Screeningtest	Alter bei Screening-beginn (J)	Alter bei Screening-ende (J)	Intervall Screening (J)	
1.	Kein Screening	---	---	---	Allgemeine Referenz-strategie in der Entscheidungsanalyse
2. bis 5.	Pap allein	20	---	1, 2, 3, 5	Jährliches Pap-Screen-ing: Aktuelle Referenz-strategie in Deutschland
6. bis 9.	HPV allein	Pap allein: 20 HPV allein: 30	Pap allein: 29	Pap allein: 1 HPV allein: 1, 2, 3, 5	Vor dem 30. LJ jährlicher Pap-Test, ab 30 J HPV-Screening
10. bis 12.	HPV allein	Pap allein: 20 HPV allein: 30	Pap allein: 29	Pap allein: 2 HPV + Pap: 2, 3, 5	Vor dem 30. LJ Pap alle 2 J, ab 30 J HPV-Screen-ing
13. bis 15.	Pap + HPV	Pap allein: 20 HPV + Pap: 30	Pap allein: 29	Pap allein: 2 HPV + Pap: 2, 3, 5	Vor dem 30. LJ Pap alle 2 J, ab 30 J HPV + Pap-Screening
16. bis 18.	HPV + Pap-Triage	Pap allein: 20 HPV + Pap-Triage: 30	Pap allein: 29	Pap allein: 2 HPV-negativ: 2, 3, 5 HPV-positiv + Pap-negativ: 1	Vor dem 30. LJ Pap alle 2 J. Ab 30 J HPV-Screen-ing mit Pap-Triage für HPV-positive Ergebnisse. HPV- und Pap-positive werden weiter diagnosti-ziert und ggf. therapiert. HPV-positive mit nega-tivem Pap werden im 1-J-Intervall engmaschig überwacht. HPV-negative Frauen erhalten ein läng-eres Screeningintervall

HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr. LJ = Lebensjahr. Pap = Test nach Papanicolaou.

6.4.2.4 Weiteres Vorgehen nach initialem diagnostischen Testbefund

Das weitere medizinische Vorgehen nach einem initialen diagnostischen Testbefund bei den verschiedenen Screeningstrategien wurde in einer Experteneinschätzung (N = 3) erhoben. Hierzu wurden drei klinische Experten (Prof. Dr. med. Peter Hillemanns, Universitätsklinik Hannover; Prof. Dr. med.

Karl-Ulrich Petry, Akademisches Lehrkrankenhaus Wolfsburg, Universität Hannover; Prof. Dr. med. Achim Schneider, Universitätsklinikum Campus Benjamin Franklin und Campus Charité, Berlin) befragt. In den folgenden drei Tabellen sind die Häufigkeiten weiterer zytologischer oder HPV-DNA-Tests, der Abklärung durch Kolposkopie (und Biopsie bei positiver Kolposkopie) sowie ggf. therapeutischer Maßnahmen bei Läsionen oder invasivem Zervixkrebs in Abhängigkeit vom initialen Testergebnis angegeben. Tabelle 8: Vorgehen nach initialem zytologischen Screeningtestergebnis (Pap-Testbefund allein) beschreibt das Vorgehen nach einem initialen zytologischen Testbefund, die anderen beiden Tabellen beschreiben das Vorgehen nach initialem HPV-DNA-Test allein (Tabelle 9: Vorgehen nach initialem HPV-DNA-Testergebnis (HPV-Testbefund allein)) oder bei Vorliegen beider Testergebnisse (Tabelle 10: Vorgehen nach initialem zytologischen (Pap) und virologischen (HPV-DNA) Testbefund).

Je nach zusätzlichem diagnostischen Ergebnis werden die folgenden weiteren Vorgehensweisen in der klinischen Praxis in Anlehnung an die aktuellen Leitlinien angenommen:

Bei allen Pap-allein-Strategien wird nach zweimaligem negativen Testergebnis im weiteren Verlauf die nächste normale Früherkennung abgewartet, die je nach Strategie in ein, zwei, drei oder fünf Jahren durchgeführt wird. Bei einer Persistenz über zwölf Monate oder einem weiteren positiven Befund nach vorherigem negativen Befund, wird eine Kolposkopie (mit ggf. Biopsie bei positiver Kolposkopie) eingeleitet. Ein zytologischer Test wird beim Erstbefund ASC-US (Pap IIW) alle sechs Monate, bei LSIL und HSIL (Pap III, IIID, IV) alle drei Monate durchgeführt. Ein HPV-Test wird nach zwölf Monaten wiederholt. Bei Verdacht auf invasiven Krebs (Pap V) wird eine Kolposkopie (mit ggf. Biopsie bei positiver Kolposkopie) eingeleitet ohne weitere Tests.

Tabelle 8: Vorgehen nach initialem zytologischen Screeningtestergebnis (Pap-Testbefund allein)

Zytologischer Befund	Initiales Vorgehen	Anteil (%)
Normal (Pap I/II)		
	Warten bis zum nächsten Früherkennungstermin	100
ASC-US (Pap IIw)		
	Zytologie	63
	HPV-Test	9
	Zytologie + HPV	17
	Kolposkopie, Biopsie bei positiver Kolposkopie	8
	Sofortige Therapie (Konisation)	3
LSIL (Pap III/IIId)		
	Zytologie	46
	HPV-Test	10
	Zytologie + HPV	20
	Kolposkopie, Biopsie bei positiver Kolposkopie	15
	Sofortige Therapie (Konisation)	9
HSIL (Pap III, IIId, IV)		
	Zytologie	30
	HPV-Test	9
	Zytologie + HPV	14
	Kolposkopie, Biopsie bei positiver Kolposkopie	17
	Sofortige Therapie (Konisation)	30
Invasives Karzinom (Pap V)		
	Zytologie	2
	HPV-Test	0
	Zytologie + HPV	3
	Kolposkopie, Biopsie bei positiver Kolposkopie	43
	Sofortige Therapie (Konisation)	52

ASC-US = Atypical squamous cells of undetermined significance. HPV = Humanes Papillomavirus. HSIL = High-grade squamous intraepithelial lesion. LSIL = Low-grade squamous intraepithelial lesion. Pap = Test nach Papanicolaou.

Tabelle 9: Vorgehen nach initialem HPV-DNA-Testergebnis (HPV-Testbefund allein) zeigt das Vorgehen nach initialem HPV-DNA-Testbefund.

Bei allen HPV-allein-Strategien wird nach weiterer zytologischer Kontrolle und/oder HPV-Kontrolle bei einem positiven Befund eine Kolposkopie (mit ggf. Biopsie bei positiver Kolposkopie) eingeleitet ohne weitere Tests. Bei einem negativen Pap-Befund werden nach sechs Monaten nochmals ein Pap- und ein HPV-Test durchgeführt. Bei weiterem negativem Befund wird die nächste normale Früherkennung abgewartet. Bei einem negativen HPV-Befund wird der HPV-Test innerhalb von zwölf Monaten wiederholt und bei weiterem negativen Befund wird die nächste normale Früherkennung abgewartet. Bei einem negativen Befund nach einer Kombinationstestung mit Pap- und HPV-Test wird die nächste normale Früherkennung abgewartet. Bei allen positiven Befunden wird eine Kolposkopie (mit ggf. Biopsie bei positiver Kolposkopie) eingeleitet.

Tabelle 9: Vorgehen nach initialem HPV-DNA-Testergebnis (HPV-Testbefund allein)

HPV-Befund	Initiales Vorgehen	Mittelwert Anteil (%)
HPV-negativ		
	Warten bis zum nächsten Früherkennungstermin	100
HPV-positiv		
	Zytologie	43
	HPV-Test	3
	Zytologie + HPV	27
	Kolposkopie, Biopsie bei positiver Kolposkopie	23
	Sofortige Therapie (Konisation)	3

DNA = Desoxyribonukleinsäure. HPV = Humanes Papillomavirus.

Tabelle 10: Vorgehen nach initialem zytologischen (Pap) und virologischen (HPV-DNA) Testbefund zeigt das Vorgehen nach initialem zytologischem (Pap) und virologischem (HPV-DNA)Testbefund. Diese Daten werden im Modell sowohl für das Primärscreening mit einer Kombination von HPV-DNA- und Pap-Test, als auch für das HPV-Screening plus Pap-Triage für HPV-positiv befundete Frauen eingesetzt. In letzterem Fall ist ausschließlich die Kombination HPV positiv/Pap normal oder abnormal relevant, da nur HPV-positive Frauen einer Pap-Triage unterzogen werden.

Bei allen Kombinationsstrategien, in denen HPV- und Pap-Testergebnisse vorliegen, wird folgendes Vorgehen zugrunde gelegt: Bei doppeltnegativen Ergebnissen, also HPV- und Pap-negativem Befund wird die nächste normale Früherkennung abgewartet. War ein Test beim Screening positiv und wurden zusätzliche Tests gemacht, wird so vorgegangen, dass bei einem weiteren positiven Testergebnis (unabhängig davon, ob es Pap- oder HPV-Test war) eine Kolposkopie (mit ggf. Biopsie bei positiver Kolposkopie) eingeleitet wird. Bei einem negativen Befund wird wie bei der HPV-allein-Strategie vorgegangen. Nach zweimaligem testnegativen Befund wird die nächste normale Früherkennung abgewartet. Bei allen positiven Befunden wird eine Kolposkopie (mit ggf. Biopsie bei positiver Kolposkopie) eingeleitet.

Bei den HPV-Strategien mit Pap-Triage für HPV-positiv-Befundete wird wie folgt vorgegangen: Die initial HPV-negativ befundeten Frauen werden mit einem längeren Screeningintervall je nach Strategie von zwei, drei oder fünf Jahren das nächste Mal gescreent. Die HPV-positiven Frauen werden zu einer Pap-Triage für die weitere Diagnostik eingeteilt. Bei einem normalen Pap-Befund werden die Frauen in zwölf Monaten wieder gescreent. Bei einem abnormalen Befund (ASC-US, LSIL, HSIL) wird bei einem weiteren positiven Pap- und/oder HPV-Testbefund eine Kolposkopie (mit ggf. Biopsie bei positiver Kolposkopie) eingeleitet. Bei einem weiteren negativen Pap- oder HPV-Befund wird ein Screening in zwölf Monaten durchgeführt.

Tabelle 10: Vorgehen nach initialem zytologischen (Pap) und virologischen (HPV-DNA) Testbefund

HPV/Pap-Befund	**Initiales Vorgehen**	**Mittelwert Anteil (%)**			
HPV-negativ/Pap-normal		Pap-normal			
	Warten bis zum nächsten Früherkennungstermin	100			
HPV-negativ/Pap-abnormal		ASC-US (Pap IIw)	LSIL (Pap III/IIID)	HSIL (Pap III, IIID, IV)	Karzinom (Pap V)
	Zytologie	67	36	21	0
	HPV-Test	5	8	7	0
	Zytologie+HPV	20	35	20	0
	Kolposkopie, Biopsie bei positiver Kolposkopie	5	17	30	43
	Sofortige Therapie (Konisation)	3	4	22	57
HPV-positiv/Pap-normal		Pap-normal			
	Zytologie	32			
	HPV-Test	5			
	Zytologie-+-HPV	22			
	Kolposkopie, Biopsie bei positiver Kolposkopie	36			
	Sofortige Therapie (Konisation)	5			
HPV-positiv/Pap-abnormal		ASC-US (Pap IIW)	LSIL (Pap III/IIID)	HSIL (Pap III, IIID, IV)	Karzinom(Pap V)
	Zytologie	40	25	16	0
	HPV-Test	7	8	6	0
	Zytologie + HPV	33	23	15	0
	Kolposkopie, Biopsie bei positiver Kolposkopie	18	30	26	43
	Sofortige Therapie (Konisation)	2	14	37	57

ASC-US = Atypical squamous cells of undetermined significance. DNA = Desoxyribonukleinsäure. HPV = Humanes Papillomavirus. HSIL = High-grade squamous intraepithelial lesion.
LSIL = Low-grade squamous intraepithelial lesion. Pap = Test nach Papanicolaou.

Wenn eine Kolposkopie erfolgt, wird bei negativem Befund für 23 % der Patientinnen ein intensiviertes Follow-up angenommen, für den Rest die nächste Früherkennungsuntersuchung in einem Abstand, wie sie in der jeweiligen Strategie vorgesehen ist. Bei positivem kolposkopischen Befund mit Biopsie wird je nach dem Grading des Biopsieergebnisses unterschiedlich häufig ein intensiviertes Follow-up oder Warten bis zum nächsten Früherkennungstermin oder eine sofortige Einleitung therapeutischer Behandlungen angegeben (siehe Tabelle 11: Maßnahmen nach Kolposkopie-/Biopsiebefund).

Tabelle 11: Maßnahmen nach Kolposkopie-/Biopsiebefund

Vorgehen	**Anteil (%)**				
Nach negativer Kolposkopie					
Intensiviertes Follow-up	23				
Normale Früherkennung	77				
Nach positiver Kolposkopie mit Biopsie	Keine CIN	CIN 1	CIN 2	CIN 3/CIS	Karzinom
Intensiviertes Follow-up	53	93	35	3	0
Therapie	3	5	65	97	100
Normale Früherkennung	44	2	0	0	0

CIN = Zervikale intraepitheliale Neoplasie. CIS = Carcinoma in situ.

Intensiviertes Follow-up bedeutet in diesem Fall eine wiederholte Kolposkopie (und Biopsie bei positiver Kolposkopie) bei negativer Kolposkopie, keiner Läsion oder CIN 1 innerhalb von zwölf Monaten, bei CIN 2 alle sechs Monate innerhalb von zwölf Monaten und bei CIN 3 alle drei Monate innerhalb von neun Monaten. Bei Progression erfolgt bei CIN 1 eine Konisation. Bei einer Persistenz oder Progression erfolgt eine Konisation bei CIN 2 und CIN 3. Invasiver Krebs wird nach deutschen Therapierichtlinien FIGO-stadienspezifisch therapeutisch behandelt.

6.4.2.5 Modellparameter

6.4.2.5.1 Datenerhebung der Modellparameter

Es werden numerische Anpassungen und Änderungen in den bereits vorhandenen Daten der Modellparameter (klinische, epidemiologische und ökonomische Daten) des GCCSM durchgeführt, sowie zusätzliche Daten für neue HPV-spezifische Modellparameter erhoben. Hierzu werden systematisch internationale Modelle für HPV-basiertes Zervixkarzinomscreening gesichtet und relevante Daten für Modellparameter extrahiert, Literaturrecherchen zu deutschen Daten für Modellparameter durchgeführt sowie unpublizierte Daten von Experten erfragt und Expertenschätzungen vorgenommen. Weiterhin steht das internationale, interdisziplinäre Netzwerk (German Cervical Cancer Screening Model Group) von Experten aus den Bereichen Tumorepidemiologie, Zytologie, Gynäkologie, Gesundheitsökonomie, Metaanalyse, HTA und entscheidungsanalytische Modellierung zur Beratung und Diskussion zur Verfügung.

Zusammenfassend werden deutsche klinische, epidemiologische und ökonomische sowie internationale Daten zu den einzelnen Modellparametern erhoben und in den dafür entwickelten Datenbanken gespeichert. Notwendige Datentransformationen werden durchgeführt, um die Daten für das entscheidungsanalytische Modell kompatibel zu machen.

Die folgenden Datenbanken werden generiert, um die Informationen zu den Modellparametern systematisch zu speichern und notwendige Datentransformationen und Berechnungen zu ermöglichen:

- Klinische Datenbank (medizinische Vorgehensweisen etc.)
- Epidemiologische Datenbank (Progressions-, Regressionsraten, Mortalität, Inzidenz, Prävalenz)
- Datenbank zur Testgüte der Screeningverfahren (Sensitivität, Spezifität)
- Ökonomische Datenbank (Preise, Mengen, Kosten)

Im Folgenden werden die Datenrecherchen und -erhebungen zu den jeweiligen Modellparametern und die entsprechenden Datenbanken beschrieben.

Klinische Daten

Das Markov-Modell wird basierend auf das in Deutschland angewandte Klassifikationssystem für zytologische und histologische diagnostische Befunde aufgebaut. Es werden aktuelle deutsche Daten zur klinischen Praxis einschließlich zytologischem Screening, HPV-basierter Diagnostik, Diagnose und Behandlung von Zervixkrebs und seinen Präkanzerosen erhoben. Hierzu werden mittels Literaturrecherche (siehe Kapitel 8.1.2 Internetrecherche) aktuelle Praxisleitlinien und Empfehlungen[3, 27, 28, 122] sowie Expertenschätzungen (Prof. Dr. med. Peter Hillemanns, Universitätsklinik Hannover; Prof. Dr. med. Karl-Ulrich Petry, Akademisches Lehrkrankenhaus Wolfsburg, Universität Hannover; Prof. Dr. med. Achim Schneider, Universitätsklinikum Campus Benjamin Franklin und Campus Charité, Berlin) herangezogen.

Epidemiologische Daten

Epidemiologische Daten werden von den deutschen Krebsregistern, aus deutschen klinischen Studien und aus internationalen entscheidungsanalytischen Modellen zum HPV-basierten Zervixkarzinomscreening erhoben. Es bestand hierfür bereits eine Kooperation und enge Zusammenarbeit mit den Krebsregistern München (Prof. Dr. Jutta Engel, M. P. H. und Prof. Dr. Dieter Hölzel, Tumorregister München, Ludwig-Maximilians-Universität, München), Saarland (Dr. Christa Stegmaier, Krebsregister Saarland, Saarbrücken und Prof. Dr. Hermann Brenner, M. P. H., Deutsches Zentrum für Altersforschung (DZFA), Universität Heidelberg) und dem Gemeinsamen Krebsregister in Berlin (Dr. Roland Stabenow, Gemeinsames Krebsregister Berlin/Brandenburg/Mecklenburg-Vorpommern/Sachsen-Anhalt/Sachsen/Thüringen, Berlin) aus dem früheren Projekt sowie eine neue Kooperation mit den klinischen Experten deutscher klinischer Studien zum HPV-Screening (Prof. Dr. Peter Hillemanns, Universitätsklinik Hannover; Prof. Dr. Karl-Ulrich Petry, Akademisches Lehrkrankenhaus Wolfsburg, Universität Hannover; Prof. Dr. Achim Schneider, Universitätsklinikum Campus Benjamin Franklin und Campus Charité, Berlin). Weitere Experten aus verschiedenen Bereichen standen zur Beratung zur Verfügung (Tabelle 26: Expertenliste – Interdisziplinäres Netzwerk German Cervical Cancer Screening Model).

Die folgenden Daten wurden erhoben:

- Natürliche Erkrankungsprogression und -regression (HPV-Infektion, Zervixzelldysplasien, invasives Karzinom) basierend auf den in Deutschland angewandten zytologischen (Pap I bis V) und histologischen Klassifikationssystemen (CIN 1 bis CIN 3/CIS).
- Prävalenz der HPV-Infektion und histologischen Läsionen (CIN 1, CIN 2, CIN 3/CIS): durchschnittliche und altersspezifische Daten aus deutschen klinischen Studien in einer Routine-Screeningpopulation.
- Verteilung der Zervixkrebsstadien (FIGO I bis IV): durchschnittliche Daten für eine Population nichtgescreenter Frauen und eine Population gescreenter Frauen. Die Daten stammen aus deutschen Krebsregistern. Die Beschreibung einer nichtgescreenten deutschen Population erfolgt mittels Krebsregisterdaten vor Einführung des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms 1971.
- Zervixkrebsinzidenz: durchschnittliche und altersspezifische Daten für eine Population nichtgescreenter Frauen und eine Population gescreenter Frauen. Die Daten stammen aus deutschen Krebsregistern.
- Zervixkrebsmortalität: durchschnittliche und altersspezifische Daten für eine Population nichtgescreenter Frauen und eine Population gescreenter Frauen aus deutschen Krebsregisterdatenbanken.
- Zervixkrebsstadien-spezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten: durchschnittliche Daten für eine Population gescreenter Frauen aus deutschen Krebsregisterdatenbanken.
- Lebenszeitrisiko, an Zervixkrebs zu erkranken: deutsche Daten aus der Literatur.
- Benigne Hysterektomie: durchschnittliche und altersspezifische Daten.
- Lebenszeitrisiko, eine benigne Hysterektomie zu erfahren: deutsche Daten aus der Literatur.
- Teilnahmerate am Screening: durchschnittliche und altersspezifische deutsche Daten aus der Literatur.

- Hintergrundsterblichkeit: altersspezifische Sterberaten der deutschen weiblichen Allgemeinbevölkerung vom Statistischen Bundesamt Deutschland.
- Daten zur Testgüte von HPV-DNA-Diagnostik und Zytologie.

Daten zur Sensitivität und Spezifität der Screeningverfahren werden aus deutschen klinischen Studien und internationalen Metaanalysen aus der Literatur in einer umfassenden systematischen Literaturrecherche erhoben, die sich zeitlich an die Recherche des HTA-Berichts von Mittendorf[70] 2007 bis Februar 2009 anschließt (siehe Kapitel 8.1.1 Elektronische Datenbanken). Zusätzlich werden weitere für die Modellierung notwendige Daten zur Testgüte von den Autoren der Studien erfragt (siehe Tabelle 26: Expertenliste – Interdisziplinäres Netzwerk German Cervical Cancer Screening Model).

Kostendaten

Die Erhebung von ökonomischen Primärdaten wie Mengen- und Preisgerüsten und ihre Zusammenführung zu Kostendaten für das Zervixkarzinomscreening und die Zervixkarzinomtherapie in Deutschland wird in Zusammenarbeit mit den ökonomischen Experten (Dr. Pamela Aidelsburger und Katharina Lang, CAREM GmbH, München-Sauerlach) durchgeführt. Hierzu wurden Mengengerüste aus Angaben in Empfehlungen und Richtlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Zervixkarzinoms ergänzt durch Expertenschätzungen erhoben. Als Kostenarten wurden ausschließlich direkte medizinische Kosten wie Screeningtests, konfirmatorische diagnostische Tests, ambulante und stationäre Versorgung, Arzneimitteltherapie, operative Therapie und palliative Maßnahmen berücksichtigt.

Im Folgenden werden die einzelnen Modellparameterdaten beschrieben und die verwendeten Quellen angegeben.

6.4.2.5.2 Stadienspezifische Progression, Regression und Entdeckungsraten

Die jährlichen Übergangswahrscheinlichkeiten der zytohistologischen Progressionen und Regressionen sowie die jährlichen Entdeckungswahrscheinlichkeiten aufgrund klinischer Symptome, die im Markov-Modell verwendet werden, werden in zwei Schritten festgelegt:

1. Das Modell wird zunächst als Startkonfiguration mit epidemiologischen Parametern aus der internationalen Literatur besetzt.
2. Ausgehend von dieser Startkonfiguration werden, wo dies aufgrund der vorliegenden Daten möglich war, die Übergangswahrscheinlichkeiten anhand von Beobachtungsdaten aus deutschen Krebsregistern an den deutschen Kontext angepasst.

Für den ersten Schritt werden die Daten von möglichst qualitativ hochwertigen publizierten Studien herangezogen, die die derzeitige wissenschaftliche Evidenz des Erkrankungsverlaufs widerspiegeln und dabei die deutsche zytohistologische Klassifikation verwenden bzw. der Modellstruktur möglichst gut entsprechen. Der zweite Schritt stellt einen Datenanpassungsprozess dar und dient der Kalibrierung des Markov-Modells. Dadurch wird sichergestellt, dass das Modell die deutschen Verhältnisse bezüglich der Epidemiologie und der klinischen Routinestandards repräsentiert. In dem Unterkapitel 6.4.3 Modellkalibrierung wird das Vorgehen bei der Kalibrierung detailliert beschrieben.

In Tabelle 12: Jährliche Übergangswahrscheinlichkeiten im Markov-Modell sind die nach der Kalibrierung im entscheidungsanalytischen Modell verwendeten jährlichen Progressions- und Regressionswahrscheinlichkeiten aufgeführt und die Literaturstellen der internationalen Studien angegeben, auf denen diese Parameter beruhen.

Tabelle 12: Jährliche Übergangswahrscheinlichkeiten im Markov-Modell

Zustand vor Übergang	Zustand nach Übergang	Alter (Jahre)	Jährliche Wahrscheinlichkeit	Quelle
Startprävalenz HPV	------	15	0,1	[62]
Startprävalenz CIN 1	------	15	0,01	[62]
Infektion				
Keine Läsion, HPV-	Keine Läsion, HPV+	15 bis 19	0,1000 bis 0,1700	[50, 51, 58, 78]
		20 bis 23	0,1000 bis 0,2025	*
		24 bis 29	0,0550	
		30 bis 49	0,0120 bis 0,0140	
		50 und älter	0,0045 bis 0,0050	

Tabelle 12: Jährliche Übergangswahrscheinlichkeiten im Markov-Modell – Fortsetzung

Progression				
Keine Läsion, HPV+	CIN 1 (90 %)		0,1075	50, 58, 62, 73, 78 *
Keine Läsion, HPV+	CIN 2 (10 %)		0,1075	50, 58, 62, 73, 78 *
CIN 1	CIN 2	15 bis 34 35 und älter	0,0176 0,0718	51, 62, 76, 78, 119, 125
CIN 2	CIN 3	16 bis 34 35 bis 44 45 und älter	0,0389 0,0797 0,1062	17
CIN 3	FIGO I	15 bis 24 25 bis 34 35 bis 38 39 bis 49 50 bis 64 65 und älter	0,0011 0,0013 0,0300 0,0650 0,0820 0,0831	64 *
FIGO I	FIGO II		0,2933	8 *
FIGO II	FIGO III		0,2793	8 *
FIGO III	FIGO IV		0,3461	8 *
Nichtsymptomatisch	**Symptomatisch**			
FIGO I	FIGO I		0,150	8
FIGO II	FIGO II		0,225	8
FIGO III	FIGO III		0,600	8
FIGO IV	FIGO IV		0,900	8
Regression				
Keine Läsion, HPV+	Keine Läsion/HPV-	15 bis 24 25 bis 29 30 und älter	0,8026 0,4621 0,1083	51, 62, 76, 78, 119, 125
CIN 1	Keine Läsion/HPV- (90 %)	15 bis 34 35 und älter	0,1750 0,0851	51, 62, 76, 78, 119, 125
CIN 1	Keine Läsion/HPV+ (10 %)	15 bis 34 35 und älter	0,1750 0,0851	51, 62, 76, 78, 119, 125
CIN 2	Keine Läsion/HPV- (50 %)		0,0693	51, 62, 76, 78,1 19, 125
CIN 2	CIN 1 (50 %)		0,0693	51, 62, 76, 78, 119, 125
CIN 3	Keine Läsion/HPV- (50 %)		0,0693	51, 62, 76, 78, 119, 125
CIN 3	CIN 2 (50 %)		0,0693	51, 62, 76, 78, 119, 125

CIN = Zervikale intraepitheliale Neoplasie. FIGO = Karzinomstadium nach Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique. HPV = Humanes Papillomavirus.

Karzinoma in situ ist in CIN 3 enthalten.

* Eigene Anpassung.

6.4.2.5.3 Benigne Hysterektomierate

Es lagen keine Daten zur altersspezifischen benignen Hysterektomierate in Deutschland in der Literatur vor. Aus diesem Grund werden die Daten einer englischen Studie von Vessey et al.[126] eingesetzt (siehe Tabelle 13: Altersspezifische jährliche benigne Hysterektomierate aufgrund anderer Ursachen als ein Zervixkarzinom).

Tabelle 13: Altersspezifische jährliche benigne Hysterektomierate aufgrund anderer Ursachen als ein Zervixkarzinom

Alter (Jahre)	Jährliche Rate benigner Hysterektomie
35 bis 39	0,0088
40 bis 44	0,0113
45 bis 49	0,0107
50 und älter	0,0060

Quelle: Vessey et al.[126], UK (Daten von 1985 bis 1989).

6.4.2.5.4 Mortalität

Die FIGO-stadienspezifischen jährlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten bei einem Zervixkarzinom im ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Jahr nach Diagnose/Therapiebeginn werden aus den Überlebenskurven der im Tumorregister München erfassten Zervixkarzinompatientinnen aus der Region München im Zeitraum 1988 bis 2006 berechnet (zur Verfügung gestellt durch das Tumorregister München; Prof Dr. Jutta Engel, M. P. H. und Prof. Dr. Dieter Hölzel, Tumorregister München, Ludwig-Maximilians-Universität München). Die entsprechenden 5-Jahres-Überlebensraten für FIGO I bis IV sind 94,2 %, 73,5 %, 42,0 % und 27,7 %. Es wird keine zervixkarzinombedingte Mortalität nach fünf Jahren nach Diagnose bzw. Therapiebeginn angenommen, da ein Versterben aufgrund von Zervixkrebs im Vergleich zu den ersten fünf Jahren relativ gering ist[77]. Dies deckt sich auch mit den Daten des Tumorregisters München.

Tabelle 14: Jährliche Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Zervixkarzinomstadien (FIGO)

Zustand	Jahr nach Diagnose	Jährliche Überlebens-wahrscheinlichkeit
FIGO I	1	0,9910
	2	0,9637
	3	0,9791
	4	0,9893
	5	0,9773
FIGO II	1	0,9360
	2	0,8462
	3	0,8952
	4	0,9055
	5	0,9299
FIGO III	1	0,7180
	2	0,6727
	3	0,7702
	4	0,8038
	5	0,7659
FIGO IV	1	0,5250
	2	0,6057
	3	0,7233
	4	0,7522
	5	0,8093

FIGO = Karzinomstadium nach Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique.

Quelle: Tumorregister München, Daten Region München von 1988 bis 2006

Für die Modellierung der Hintergrundsterblichkeit werden die altersspezifischen Sterbewahrscheinlichkeiten der deutschen weiblichen Allgemeinbevölkerung vom Statistischen Bundesamt 2004 bis 2006 herangezogen[117].

Da die altersspezifischen Sterbewahrscheinlichkeiten vom Statistischen Bundesamt auch Frauen, die aufgrund eines Zervixkarzinoms verstorben sind, einschließen, werden die altersspezifischen Sterbewahrscheinlichkeiten im Modell in altersspezifische Sterberaten umgerechnet und die altersspezifische

Sterberate aufgrund eines Zervixkarzinoms von 2004[90] von dieser subtrahiert. Diese Hintergrundsterberate wird wieder in eine jährliche Sterbewahrscheinlichkeit umgerechnet.

6.4.2.5.5 Testgüte der Screeningverfahren

Für den Einsatz von Studienergebnissen als Parameter in einem entscheidungsanalytischen Screeningmodell müssen die Studien bzw. die berichteten Daten verschiedene Kriterien erfüllen, damit das Modell valide Ergebnisse für die Rahmenbedingungen der Evaluation generiert. Bei der Auswahl der Studien zur Sensitivität und Spezifität der Screeningverfahren wird auf folgende Kriterien geachtet:

1. Es sollte sich bei den Studienpopulationen um Frauen mit durchschnittlichem Erkrankungsrisiko handeln und nicht um eine aufgrund von bereits stattgefundenen Tests, bestehender Symptomatik oder anderen Merkmalen vorselektierte Risikopopulation.
2. Der Schwellenwert für ein testpositives Ergebnis des zytologischen Tests in der Studie sollte bei der Berechnung von Sensitivität und Spezifität unabhängig vom tatsächlichen Erkrankungsstadium auf geringgradige Läsionen (LSIL) festgelegt gewesen sein.
3. Nach Möglichkeit sollten statt einfacher Gesamtsensitivität und -spezifität die Likelihoods (= bedingte Wahrscheinlichkeit, ein Testergebnis zu erhalten unter der Bedingung, dass ein bestimmtes Erkrankungsstadium vorliegt) für das Testergebnis „LSIL oder höher" stratifiziert nach dem jeweiligen tatsächlichen histologischen Gesundheitszustand (CIN 1, CIN 2, CIN 3/CIS, invasives Karzinom) berichtet worden sein.
4. Es sollte ein gebräuchlicher Referenzstandard (Histologie bzw. unabhängige zweite zytologische Bewertung) bei positiven Befunden eingesetzt worden sein. Ferner sollte eine ausreichend große Fraktion von testnegativen Frauen mit dem Goldstandard untersucht worden sein, um eine valide Berechnung der Sensitivität unter allen testpositiven und testnegativen Kranken zu ermöglichen.
5. Die Auswahl der Patientinnen, bei denen der Goldstandard eingesetzt wurde, sollte zufällig und insbesondere unabhängig von Risikofaktoren oder diagnostischen A-priori-Informationen erfolgt sein. Dies ist wichtig, um eine durch Verifikationsbias verzerrte Schätzung der tatsächlichen diagnostischen Gütemaße zu erhalten.

In Tabelle 15: Sensitivität und Spezifität von HPV-DNA und Pap-Screeningtests für die Stadien CIN 1, CIN 2, CIN 3 und invasives Karzinom sind die Testgütekriterien Sensitivität und Spezifität aus publizierten Metaanalysen geeigneter Studien aufgeführt, die für das Modell verwendet werden.

Tabelle 15: Sensitivität und Spezifität von HPV-DNA und Pap-Screeningtests für die Stadien CIN 1, CIN 2, CIN 3 und invasives Karzinom

Screeningtest	Zielgröße	Schwellenwert	Sensitivität (%)	95 %-KI	Spezifität (%)	95 %-KI	Quelle
HPV (HC2)	Keine CIN	1 pg/ml	---	---	91,7	90,3-93,1	[23]
HPV (HC2)	CIN 1 und höher	1 pg/ml	80,6	76,3-84,3	---	---	[25]
HPV (HC2)	CIN 2 und höher	1 pg/ml	98,1	96,8-99,4	---	---	[23]
HPV (HC2)	CIN 3 und höher	1 pg/ml	98,1	96,8-99,4	---	---	[23]
Pap	Keine CIN	(LSIL+)	---	---	95,0	94,5-96,4	[67,83]
Pap	CIN 1 und höher	(LSIL+)	47,1	44,8-49,4	---	---	[67,83]
Pap	CIN 2 und höher	(LSIL+)	71,8	67,0-76,2	---	---	[67,83]
Pap	CIN 3 und höher	(LSIL+)	71,8	67,0-76,2	---	---	[67,83]
HPV (HC2) + Pap	Keine CIN	1 pg/ml und (ASC-US+)	---	---	87,3	84,2-90,4	[6]
HPV (HC2) + Pap	CIN 1 und höher	1 pg/ml und (ASC-US+)	81,5	76,8-84,8	---	---	[6]
HPV (HC2) + Pap	CIN 2 und höher	1 pg/ml und (ASC-US+)	99,2	97,4-100,0	---	---	[6]
HPV (HC2) + Pap	CIN 3+ und höher	1 pg/ml und (ASC-US+)	99,2	97,4-100,0	---	---	[6]

ASC-US = Atypical squamous cells of undetermined significance. CIN = Zervikale intraepitheliale Neoplasie. DNA = Desoxyribonukleinsäure. HC = Hybrid Capture. HPV = Humanes Papillomavirus. KI = Konfidenzintervall. LSIL = Low-grade squamous intraepithelial lesion. Pap = Test nach Papanicolaou.

Im Modell erfolgen bei Frauen mit positivem Testergebnis weitere Diagnose- und Therapiemaßnahmen in Abhängigkeit von den jeweiligen Kategorien des positiven Testergebnisses. Deshalb werden die bedingten Wahrscheinlichkeiten berechnet, ein bestimmtes positives Testergebnis zu erhalten. Bei Frauen mit negativen Testergebnissen erfolgen keine weiteren Maßnahmen, deshalb müssen hier keine Likelihoods berechnet werden. Tabelle 16: Die bedingte Wahrscheinlichkeit, ein bestimmtes positives Testergebnis zu erhalten, unter der Voraussetzung eines bestimmten wahren Gesundheitszustandes für den Pap-Test aus Myers et al.[78] gibt die Wahrscheinlichkeit an, bestimmte Kategorien eines positiven Pap-Tests, in Abhängigkeit vom wahren Gesundheitszustand, zu erhalten. Da die Daten nicht in der für Deutschland üblichen Pap-, sondern in der Bethesda-Klassifikation vorliegen, wird eine Zuordnung der jeweiligen Kategorien vorgenommen (siehe Tabelle 16: Die bedingte Wahrscheinlichkeit, ein bestimmtes positives Testergebnis zu erhalten, unter der Voraussetzung eines bestimmten wahren Gesundheitszustandes für den Pap-Test aus Myers et al.78).

Tabelle 16: Die bedingte Wahrscheinlichkeit, ein bestimmtes positives Testergebnis zu erhalten, unter der Voraussetzung eines bestimmten wahren Gesundheitszustandes für den Pap-Test aus Myers et al.[78]

Wahrer Gesundheitszustand	Zytologischer Befund	Wahrscheinlichkeit
Keine Läsion	ASC-US (Pap IIw)	0,525
Keine Läsion	LSIL (Pap III, IIID)	0,384
Keine Läsion	HSIL (Pap III, IIID, IV)	0,088
Keine Läsion	Karzinom (Pap V)	0,0028
CIN 1	ASC-US (Pap IIw)	0,233
CIN 1	LSIL (Pap III, IIID)	0,688
CIN 1	HSIL (Pap III, IIID, IV)	0,078
CIN 1	Karzinom (Pap V)	0,0015
CIN 2, CIN 3	ASC-US (Pap IIw)	0,097
CIN 2, CIN 3	LSIL (Pap III, IIID)	0,307
CIN 2, CIN 3	HSIL (Pap III, IIID, IV)	0,586
CIN 2, CIN 3	Karzinom (Pap V)	0,010
Karzinom (FIGO I bis FIGO IV)	ASC-US (Pap IIw)	0,116
Karzinom (FIGO I bis FIGO IV)	LSIL (Pap III, IIID)	0,071
Karzinom (FIGO I bis FIGO IV)	HSIL (Pap III, IIID, IV)	0,210
Karzinom (FIGO I bis FIGO IV)	Karzinom (Pap V)	0,604

ASC-US = Atypical squamous cells of undetermined significance. CIN = Zervikale intraepitheliale Neoplasie. FIGO = Karzinomstadium nach Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique. HSIL = High-grade intraepithelial lesion. LSIL = Low-grade intraepithelial lesion.

Tabelle 17: Die bedingte Wahrscheinlichkeit, ein bestimmtes positives Testergebnis für eine Kombination aus Pap- und HPV-Test zu erhalten, unter der Voraussetzung eines bestimmten wahren Gesundheitszustandes nach Schneider et al.[97] gibt die Wahrscheinlichkeit an, eine bestimmte Ergebniskombination von positiven Testergebnissen aus HPV-DNA- und Pap-Test zu erhalten, wenn in Wahrheit ein bestimmter Gesundheitszustand vorliegt.

Tabelle 17: Die bedingte Wahrscheinlichkeit, ein bestimmtes positives Testergebnis für eine Kombination aus Pap- und HPV-Test zu erhalten, unter der Voraussetzung eines bestimmten wahren Gesundheitszustandes nach Schneider et al.[97]

Screeningtest Ergebnisse		Wahrer Gesundheitszustand			
HPV	Pap	Keine CIN	CIN 1	CIN 2/3	Karzinom
Pos	Neg	0,987	0,925	0,832	0,429
Neg	Pos	0,007	0,000	0,010	0,000
Pos	Pos	0,007	0,075	0,158	0,571

CIN = Zervikale intraepitheliale Neoplasie. HPV = Humanes Papillomavirus. Pap = Test nach Papanicolaou.

6.4.2.5.6 Testgüte für Abklärungsdiagnostik

Für die Kolposkopie wird nach einer Metaanalyse von Mitchell[69] eine Sensitivität von 96 % und eine Spezifität von 48 % angenommen. Bei einer positiven Kolposkopie wird eine Biopsie durchgeführt. Im Modell wird die vereinfachte Annahme gemacht, dass die Biopsie den wahren Gesundheitszustand 100 % richtig erkennt, d. h. eine Sensitivität und Spezifität von 100 % hat.

6.4.2.5.7 Wahrscheinlichkeit, bei einer klinischen Untersuchung unabhängig vom diagnostischen Früherkennungstest, ein Zervixkarzinom zu entdecken

Bei der gynäkologischen Untersuchung kann ein vorhandenes Zervixkarzinom unabhängig vom Ergebnis eines diagnostischen Früherkennungstests mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit entdeckt werden. Da hierzu keine Daten in der Literatur verfügbar waren, wird eine Expertenschätzung herangezogen (Tabelle 18: Wahrscheinlichkeit, ein Zervixkarzinom bei klinischer Untersuchung zu entdecken).

Tabelle 18: Wahrscheinlichkeit, ein Zervixkarzinom bei klinischer Untersuchung zu entdecken

Vorliegendes FIGO-Stadium	Wahrscheinlichkeit der Entdeckung bei klinischer Untersuchung
FIGO I	0,3
FIGO II	0,6
FIGO II	0,8
FIGO IV	0,875

FIGO = Karzinomstadium nach Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique.

6.4.2.5.8 Teilnahmeraten an den Früherkennungsmaßnahmen für das Zervixkarzinom

Das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland hat im Auftrag des G-BA aus Abrechnungsdaten von fünf Kassenärztlichen Vereinigungen altersspezifische Teilnahmeraten bei Früherkennungsmaßnahmen des Zervixkarzinoms berechnet (im Folgenden als „ZI-Bericht“ bezeichnet)[55]. Aus den in diesem Bericht grafisch dargestellten Teilnahmeraten über drei Jahre wird von den Autoren des vorliegenden Berichts eine altersspezifische durchschnittliche jährliche Teilnahmerate berechnet (siehe Tabelle 19: Altersspezifische durchschnittliche Teilnahmerate an der Früherkennung zum Zervixkarzinom[55]).

Im Modell werden die im ZI-Bericht als Goldstandard bezeichneten Daten aus der Datenbank des Bewertungsausschusses herangezogen, in dem pseudonymisierte Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen Nordrhein und Bremen, für weibliche Versicherte ab dem 20. LJ mit Wohnort in der Untersuchungsregion, die durchgehend drei Jahre von 2002 bis 2004 versichert waren, als Nenner-Bezugsgröße fungierten. Das Teilnahmeverhalten in dem analysierten 3-Jahres-Zeitraum wird dort jeweils altersspezifisch (Fünf-Jahres-Gruppen) als Anteil der Frauen, die drei-, zwei- oder einmal bzw. mindestens einmal oder gar nicht im Analysezeitraum an der Früherkennungsuntersuchung teilgenommen haben, untersucht. Ein Teilnahmemuster oder wie hoch der Anteil der Frauen ist, die noch nie gescreent worden sind, lässt sich aus diesen Daten nicht berechnen.

Da für Deutschland keine Daten zur Modellierung des individuellen Teilnahmeverhaltens im zeitlichen Verlauf vorliegen, wird für die Modellierung die vereinfachende Annahme getroffen, dass die Frauenkohorten im gewählten Screeningintervall der jeweiligen Strategie immer konstant mit dieser durchschnittlichen Teilnahmerate am Screening teilnehmen.

Tabelle 19: Altersspezifische durchschnittliche Teilnahmerate an der Früherkennung zum Zervixkarzinom[55]

Alter (Jahre)	Durchschnittliche jährliche Teilnahmerate
20 bis 24	0,54617
25 bis 29	0,55934
30 bis 34	0,53902
35 bis 39	0,52094
40 bis 44	0,50286
45 bis 49	0,49512
50 bis 54	0,48797

Tabelle 19: Altersspezifische durchschnittliche Teilnahmerate an der Früherkennung zum Zervixkarzinom – Fortsetzung

55 bis 59	0,46935
60 bis 64	0,43757
65 bis 69	0,37632
70 bis 74	0,27502
75 bis 79	0,19264
80 und älter	0,09024

6.4.2.5.9 Kosten

Die Erhebung der Kostendaten wird in Zusammenarbeit mit klinischen und ökonomischen Experten durchgeführt. Berücksichtigt werden direkte medizinische Kosten, die im Zusammenhang mit der Diagnose, Therapie und Nachsorge des Zervixkarzinoms bzw. seiner Vorstufen und Rezidive anfallen. Die Erhebung erfolgt nach einem Bottom-up-Ansatz. Dabei werden alle erbrachten Einzelleistungen in ihren Mengen identifiziert (Mengengerüst), mit Preisen bewertet (Preisgerüst) und zu modellkonformen aggregierten Kosten zusammengefasst. Sämtliche Kosten werden für gesetzlich und privat Versicherte getrennt bestimmt und bei der Erstellung der aggregierten Kosten als gewichteter Durchschnitt zusammengeführt.

6.4.2.5.9.1. Mengengerüste

Mengengerüste werden aus Angaben in Empfehlungen und Richtlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Zervixkarzinoms ergänzt durch Expertenschätzungen (Prof. Dr. med. Peter Hillemanns, Universitätsklinik Hannover; Prof. Dr. med. Karl-Ulrich Petry, Akademisches Lehrkrankenhaus Wolfsburg, Universität Hannover; Prof. Dr. med. Achim Schneider, Universitätsklinikum Campus Benjamin Franklin und Campus Charité, Berlin) erhoben. Hierbei wird nach gesetzlich und privat Versicherten differenziert und eine Unterscheidung in ambulant und stationär erbrachte Leistungen sowie Arzneimittel vorgenommen.

Als Quelle dient zunächst die Liste der Einzelleistungen und Arzneimittel, die im Rahmen des HTA von Siebert et al.[104] erstellt wurde. Grundlage dieses Mengengerüsts sind Einzelleistungen aus dem Tumormanual „Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Zervixkarzinom“ (1. Auflage 1998). Die beschriebene Liste an Einzelleistungen wird mittels aktueller Fassungen der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)[27, 28] und dem Tumormanual[122] auf Vollständigkeit geprüft und ggf. erweitert. Einzelleistungen werden dann zu diagnostisch bzw. therapeutisch sinnvollen Leistungspaketen zusammengefasst und für gesetzlich bzw. privat versicherte Patientinnen getrennt voneinander betrachtet. Unterschiedliche Leistungsmuster in Abhängigkeit vom Versicherungsverhältnis können so abgebildet werden. Zusätzlich wird eine Unterscheidung zwischen ambulanten (vor allem Screening und Nachsorge) und stationären Leistungspaketen zur stadienspezifischen Therapie des Zervixkarzinoms und seiner Rezidive vorgenommen.

Die Mengenerhebung für die jeweiligen Leistungen innerhalb der Pakete wird mithilfe von drei klinischen Experten vorgenommen (Prof. Dr. Peter Hillemanns, Universitätsklinik Hannover; Prof. Dr. Karl-Ulrich Petry, Akademisches Lehrkrankenhaus Wolfsburg, Universität Hannover; Prof. Dr. Achim Schneider, Universitätsklinikum Campus Benjamin Franklin und Campus Charité, Berlin), die jeweils schriftlich bzw. telefonisch befragt wurden. Die für die Kostenerhebung verwendeten Mengenangaben sind die jeweiligen Mittelwerte aus den einzelnen Expertenschätzungen.

Die Arzneimittelliste inklusive der Mengen wird unverändert aus dem HTA von Siebert et al.[104] übernommen. Hierbei handelt es sich um lokale und systemische Östrogene, Arzneimittel zur Stuhlregulierung, entblähende Arzneimittel und Analgetika nach dem Schema der WHO, die stadienspezifisch in ihren Mengen auf Basis der damaligen Expertenbefragung zusammengestellt wurden.

6.4.2.5.9.2. Preisgerüst

Basisjahr für die Erhebung der Preise ist 2007. Aufgrund der starken Regulierung des deutschen Gesundheitsmarkts und damit fehlender Marktpreise muss zur Bewertung der Einzelleistungen auf administrative Preise ausgewichen werden. Die heranzuziehenden Preiskataloge variieren mit dem Versicherungs-

verhältnis der Patientin und dem Setting der Leistungserbringung (ambulant oder stationär) (Tabelle 20: Preiskataloge in Abhängigkeit von der Art der Leistungserbringung und dem Versicherungsverhältnis).

Tabelle 20: Preiskataloge in Abhängigkeit von der Art der Leistungserbringung und dem Versicherungsverhältnis

	Art der Leistungserbringung	
	Ambulant	**Stationär**
GKV-Patientin	EBM 2000plus, Stand: 1. Juli 2007	G-DRG System 2007
PKV-Patientin	GOÄ, Stand: 1. April 2005	G-DRG System 2007 und GOÄ, Stand: 1. April 2005

EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab. G-DRG = German Diagnosis Related Groups. GKV = Gesetzliche Krankenversicherung. GOÄ = Gebührenordnung für Ärzte. PKV = Private Krankenversicherung.

Ambulante Leistungen

Ambulante Leistungen werden von den privaten Krankenkassen über die Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) entgolten, von den gesetzlichen über den Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM). Insofern wird jede gelistete Einzelleistung im EBM2000plus, Stand 01.07.2007, auf ihre Abrechenbarkeit allein sowie in Verbindung mit weiteren Leistungen desselben Pakets überprüft. Der Preis der Einzelleistung ergibt sich als Produkt aus der jeweiligen EBM-Punktzahl mit dem zugehörigen Punktwert, der für das Basisjahr 2007 mit 3,91 Cent angenommen wird. Der Preis eines Leistungspakets resultiert entsprechend durch Multiplikation der enthaltenen Einzelleistungen mit ihren Mengenfaktoren und anschließender Summenbildung über alle Einzelleistungen im Paket. Unterschiedlichen Punktwerten für verschiedene Altersgruppen wird in altersspezifischen Leistungspaketen Rechnung getragen.

Das Vorgehen für PKV-Patientinnen (PKV = Private Krankenversicherung) ist analog. Hier wird die Fassung der GOÄ mit dem Stand 01.04.2005 als Preiskatalog herangezogen. Neben der GOÄ-Ziffer und -Punktzahl ist der (einfache) Gebührensatz (Produkt aus Punktzahl und -wert) bereits berichtet. Der GOÄ-Punktwert beträgt gerundet 5,83 Cent. Je nach Zugehörigkeit der Einzelleistung zu GOÄ-Leistungskapiteln wird der einfache Gebührensatz mit den Steigerungsfaktoren 1,15 für Laborleistungen bzw. 2,3 für alle anderen Leistungen multipliziert. Für Privatpatientinnen aus den neuen Bundesländern (Angaben aus dem Mikrozensus) wird ein Abschlag von 10 % auf den berechneten Endpreis der Leistung vorgenommen (GOÄ).

Stationäre Leistungen für gesetzlich versicherte Patientinnen

Stationäre Leistungen werden seit 2005 mit Fallpauschalen, den Diagnosis related groups (DRG) vergolten. Der effektive Preis einer stationären Leistung als Fallpauschale ergibt sich aus einer Reihe von patienten-, krankheits- und therapiespezifischen Komponenten, die zunächst einzeln kodiert und anschließend gruppiert werden. Unter Verwendung eines nach Bundesland variierenden Basisfallwerts und dem DRG-spezifischen Relativgewicht resultiert ein effektives Entgelt je DRG, der Preis der gesamten stationären Behandlung.

Da innerhalb der Kostenerhebung die durchschnittliche Patientin mit einem Zervixkarzinom je FIGO-Stadium abgebildet werden soll, werden die einzelnen stationären stadienspezifischen Leistungen als Prozeduren zusammen mit der Hauptdiagnose und durchschnittlichen Verweildauer jeder resultierenden DRG für eine über und eine unter 18-jährige Frau kodiert. Hierzu wird der Webgrouper auf der Internetseite des Universitätsklinikums Münster verwendet (drg.uni-muenster.de/de/webgroup/m.webgroup.php). Der herangezogene Basisfallwert ist der Mittelwert aus allen Landesbasisfallwerten aus dem Basisjahr 2007 und beträgt gerundet 2.787 Euro. Das so ermittelte effektive Entgelt entspricht dem Preis der spezifischen stationären Einzelleistung.

Stationäre Leistungen für privat versicherte Patientinnen

Neben den DRG können im stationären Setting zusätzlich alle Chefarztleistungen privat liquidiert werden. Hierbei handelt es sich um alle zusätzlich zu der stadienspezifischen Therapie einhergehenden Einzelleistungen wie z. B. Visiten und Sonografien. Diese werden auf Basis der GOÄ wie beschrieben bewertet und innerhalb des entsprechenden Leistungspakets aufsummiert. Die Privatliquidation der Leistungen erfolgt gemäß § 6a GOÄ mit einem Abschlag in Höhe von 25 %. Darüber hinaus wird die durchschnittliche Verweildauer, also die Anzahl der im Krankenhaus verbrachten Tage mit einem Pauschalpreis pro Ein- bzw. Zweibettzimmer in Höhe von 82,85 Euro (PKV-Zahlenbericht) berechnet. Zu-

sammen mit dem effektiven Entgelt der jeweiligen DRG ergibt sich so der Gesamtpreis des spezifischen Leistungspakets für PKV-Patientinnen.

Arzneimittelpreise

Die Arzneimittelpreise aus dem HTA von Siebert et al.[104] (Basisjahr der Erhebung 2001) werden auf das Basisjahr der aktuellen Untersuchung inflationiert. Hierzu wird der Verbraucherpreisindex für Juni 2001 und Juni 2007 von den Internetseiten des Statistischen Bundesamts herangezogen (www.destatis.de)[116].

6.4.2.5.9.3. Aggregierte Kosten

Im Rahmen der Erhebung von Kosten werden die einzelnen Mengen und Preise innerhalb der Leistungspakete für GKV- und PKV-Patientinnen zu stadienspezifischen aggregierten Kosten zusammengeführt. Dabei werden die entsprechenden Kosten mit den Anteilen der GKV- und PKV-versicherten Frauen (differenziert nach alten und neuen Bundesländern) in der deutschen Bevölkerung gewichtet. Die verwendeten Daten zu den Versicherungsverhältnissen stammen aus dem Mikrozensus, einer vom Statistischen Bundesamt durchgeführten amtlichen Repräsentativstatistik über die Bevölkerung und den Arbeitsmarkt sowie die Versicherungsverhältnisse in Deutschland von 2003 (Tabelle 21: Anteile der Krankenversicherungsverhältnisse Gesamtdeutschland).

Tabelle 21: Anteile der Krankenversicherungsverhältnisse Gesamtdeutschland

Kategorie	Gesamt	Männer	Frauen
Gesamtdeutschland GKV	72.466.000	34.377.000	38.090.000
Gesamtdeutschland PKV	7.981.000	4.696.000	3.285.000
Gesamt Versicherte Gesamtdeutschland	**80.447.000**	**39.073.000**	**41.375.000**
Anteil GKV Gesamtdeutschland	90,08 %	87,98 %	92,06 %
Anteil PKV Gesamtdeutschland	9,92 %	12,02 %	7,94 %

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung. PKV = Private Krankenversicherung.

Quelle: Statistisches Bundesamt, Mikrozensus 2003

Die aggregierten Kosten der GKV werden entsprechend mit 92,06 %, die der PKV mit 7,94 % zur Berechnung der Gesamtkosten gewichtet.

Innerhalb der PKV muss zusätzlich das Verhältnis der neuen zu den alten Bundesländern berechnet werden, um den zehnprozentigen Abschlag für erbrachte Leistungen in den neuen Bundesländern abzubilden. 3.285.000 und damit 7,94 % aller deutschen Frauen sind nach vorliegenden Daten im gesamten Bundesgebiet privat krankenversichert. Die Summe aller PKV-Patientinnen in den neuen Bundesländern beträgt laut Mikrozensus 275.000 und entspricht damit 8,37 % aller in Deutschland privat versicherten Patientinnen. Damit werden 8,37 % der PKV-Leistungspakete um 10 % in ihrem Preis reduziert.

Die Kosten der Arzneimittel je FIGO-Stadium aus dem HTA von Siebert et al.[104] werden zu den stadienspezifischen Behandlungskosten hinzuaddiert, sodass sich entsprechende aggregierte Gesamtkosten für die Behandlung der einzelnen FIGO-Stadien ergeben.

Tabelle 22: Aggregierte Kosten für Screening, Diagnostik, Behandlung, Nachsorge und Palliativmaßnahmen des Zervixkarzinoms gibt eine Übersicht über die im Modell verwendeten Kosten. Es werden undiskontierte Kosten pro Leistung bzw. für Leistungen über den Zeitraum von einem Jahr angegeben.

Tabelle 22: Aggregierte Kosten für Screening, Diagnostik, Behandlung, Nachsorge und Palliativmaßnahmen des Zervixkarzinoms

Leistung	Kosten (Euro)
Screening (Pap) bis 59 J*	36,90
Screening (Pap) ab 60 J*	37,80
Screening (HPV) bis 59 J*	51,63
Screening (HPV) ab 60 J*	52,53
Kontrolluntersuchung (Pap) bis 59 J	22,27

Tabelle 22: Aggregierte Kosten für Screening, Diagnostik, Behandlung, Nachsorge und Palliativmaßnahmen des Zervixkarzinoms – Fortsetzung

Kontrolluntersuchung (Pap) ab 60 J	23,17
Kontrolluntersuchung (HPV) bis 59 J	42,93
Kontrolluntersuchung (HPV) ab 60 J	43,83
Biopsie	19,04
HPV-Test	22,04
Konisation bis 39 J	416,58
Konisation zwischen 40 und 59 J	423,60
Konisation ab 60 J	426,33
Nachsorge nach Konisation bis 59 J*	143,31
Nachsorge nach Konisation ab 60 J*	103,38
Nachsorge nach Karzinom bis 59 J, Jahr 1 und 2 nach Therapie*	573,25
Nachsorge nach Karzinom ab 60 J, Jahr 1 und 2 nach Therapie*	576,85
Nachsorge nach Karzinom bis 59 J, Jahr 3, 4 und 5 nach Therapie*	286,63
Nachsorge nach Karzinom ab 60 J, Jahr 3, 4 und 5 nach Therapie*	288,43
Nachsorge nach Karzinom bis 59 J, Jahr 6 nach Therapie*	143,31
Nachsorge nach Karzinom ab 60 J, Jahr 6 nach Therapie*	144,21
Behandlung FIGO IA1 bis 39 J	2.943,91
Behandlung FIGO IA1zwischen 40 und 59 J	2.947,54
Behandlung FIGO IA1 ab 60 J	2.948,95
Behandlung FIGO IA2 bis 39 J	4.073,31
Behandlung FIGO IA2 zwischen 40 und 59 J	4.075,65
Behandlung FIGO IA1 ab 60 J	4.076,57
Behandlung FIGO IB1 bis 18 J	4.136,26
Behandlung FIGO IB1 zwischen 19 und 39 J	3.689,67
Behandlung FIGO IB1 zwischen 40 und 59 J	3.681,00
Behandlung FIGO IB1 ab 60 J	3.682,96
Behandlung FIGO IB2 bis 18 J	5.144,96
Behandlung FIGO IB2 ab 19 J	4.593,83
Behandlung FIGO IIA bis 18 J	5.482,85
Behandlung FIGO IIA ab 19 J	4.879,01
Behandlung FIGO IIB bis 18 J	4.952,95
Behandlung FIGO IIB ab 19 J	3.872,30
Behandlung FIGO III bis 18 J	5.871,42
Behandlung FIGO III ab 19 J	4.383,71
Behandlung FIGO IV bis 18 J	6.623,20
Behandlung FIGO IV ab 19 J	5.024,12
Kosten einer im Krankenhaus versterbenden Patientin bis 18 J	5.415,32
Kosten einer im Krankenhaus versterbenden Patientin ab 19 J	6.125,54

FIGO = Karzinomstadium nach Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique. HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr(e). Pap = Test nach Papanicolaou.

* Aggregierte Jahreskosten.

6.4.2.6 Modellannahmen

Im entscheidungsanalytischen Modell werden verschiedene Annahmen zugrunde gelegt, die im Folgenden transparent dargelegt und diskutiert werden sollen.

6.4.2.6.1 Klassifikation

Angaben in der Bethesda-Klassifikation werden wie folgt zugeordnet: ASC-US zytologisch in Pap IIw, LG-SIL/LSIL histologisch in CIN 1 oder zytologisch Pap III und IIID, HG-SIL/HSIL histologisch in CIN 2, CIN 3 und CIS oder zytologisch Pap III, IIID und IV.

6.4.2.6.2 Progression/Regression

Das Startalter der Markov-Kohorte wird auf 15 Jahre festgelegt. Es wird angenommen, dass bis zu einem Alter von 15 Jahren keine schwergradigen intraepithelialen Läsionen und keine invasiven Zervixkarzinome auftreten.

Es wird keine Heterogenität der Population bezüglich der verschiedenen HPV-Typen im Modell berücksichtigt. Die Modelldaten zur altersspezifischen Inzidenz der HPV-Infektion und Progression zu intraepithelialen Läsionen entstammen aus Studien an Populationen, die mit verschiedenen HPV-Typen infiziert waren. Das Modell bildet somit einen durchschnittlichen Verlauf der Erkrankung ab.

Eine Zervixkarzinomentwicklung kann nur ausgehend von CIN 3 im Anschluss einer Progressionsabfolge von persistierender HPV-Infektion und Entwicklung von intraepithelialen Läsionen (CIN 1 oder CIN 2 nach CIN 3 / CIS) erfolgen.

Eine Regression der CIN-Stadien wird jeweils zum Gesundheitszustand „Keine Läsion/HPV-negativ" als auch zum Teil zum nächst weniger schweren Gesundheitszustand (z. B. von CIN 2 nach CIN 1) zugelassen. Bei der Regression von CIN 1 kann also der Zustand „Keine Läsion/HPV-positiv" innerhalb eines Jahres, bei der Regression von CIN 2 kann dieser Zustand innerhalb von zwei Jahren eingenommen werden.

6.4.2.6.3 Unabhängigkeit wiederholter Testergebnisse

Wie in internationalen entscheidungsanalytischen Modellen zum Zervixkrebsscreening wird auch im vorliegenden Modell angenommen, dass sequenzielle Testergebnisse unabhängig voneinander sind.

6.4.2.6.4 Behandlung

Entdeckte intraepitheliale Läsionen werden entsprechend den deutschen Empfehlungen und der Behandlungspraxis sowie nach dem in Kapitel 6.4.2.4 Weiteres Vorgehen nach initialem diagnostischen Testbefund beschriebenen Vorgehen aus einer Expertenbefragung behandelt[27].

Behandelte Läsionen, bei denen kein invasives Zervixkarzinom vorliegt, gelten als geheilt. Im Modell erfolgt ein Übergang der entsprechenden Patientinnen in den Gesundheitszustand „Keine Läsion/ HPV-negativ". Damit besitzen diese bereits behandelten Frauen dasselbe CIN- und Zervixkarzinomrisiko wie Frauen, die nicht behandelt wurden.

Patientinnen mit Zervixkarzinom werden gemäß der deutschen Empfehlung entsprechend ihrem FIGO-Stadium behandelt[28].

6.4.2.6.5 Entdeckung Zervixkarzinom

An Zervixkrebs erkrankte Frauen, die nicht am Screening teilnehmen bzw. bei denen ein falsch negativer Testbefund bestand, können klinische Symptome entwickeln und hierdurch als Krebsfall entdeckt werden.

Unabhängig von dem zytologischen Testbefund wird angenommen, dass ein Zervixkarzinom bei einer Frau, die am Screening teilnimmt, allein durch die gynäkologische Untersuchung entdeckt werden kann. Diese Entdeckungsrate wird basierend auf Expertenschätzungen für die Stadien FIGO I, FIGO II, FIGO III und FIGO IV festgelegt.

Es wird weiterhin angenommen, dass eine Biopsie den wahren Gesundheitszustand richtig erkennt.

6.4.2.6.6 Mortalität

An Zervixkarzinom erkrankte und behandelte Patientinnen haben fünf Jahre nach der Diagnose bzw. ihrem Therapiebeginn gegenüber gesunden Frauen keine erhöhte Mortalität mehr, sondern es gilt die allgemeine altersspezifische Hintergrundmortalität der deutschen weiblichen Allgemeinbevölkerung.

6.4.2.6.7 Kosten

- Das Muster der Arzneimittelverschreibungen für Patientinnen mit Zervixkarzinom hat sich seit 2001 nicht geändert (genaue Beschreibung der Daten siehe Siebert et al.[104]).
- Eine Konisation wird zu 80 % ambulant und zu 20 % stationär durchgeführt.
- Zur Erhebung der stationären Kosten wird eine durchschnittliche Patientin betrachtet:

  - Falls DRG-relevant wird das Alter auf 17 (unter 18 Jahre) und/oder 40 Jahre (über 18 Jahre, entsprechend der Voreinstellung im Webgrouper) gesetzt.
  - Hauptdiagnose bei Festlegung der DRG ist der ICD-10-Kode (ICD-10 = International classification of diseases, 10. Auflage) C53.9 (Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet).
  - Es werden keine Nebendiagnosen kodiert.
  - Die verwendete Verweildauer entspricht der durchschnittlichen Verweildauer der jeweiligen DRG.
- Verstirbt eine Patientin an einem Zervixkarzinom, verbleibt sie die letzten 30 Tage in stationärer Behandlung mit palliativ-medizinischer Betreuung.
- Rezidive werden wie der Primärtumor behandelt und erhalten demnach keine eigenen Leistungspakete.

6.4.3 Modellkalibrierung

Internationale Daten zur Progression, Regression und Entdeckungsraten werden anhand deutscher Krebsregisterdaten für eine ungescreente Population an den deutschen epidemiologischen Kontext angepasst. Dadurch ist eine Kalibrierung des natürlichen Erkrankungsverlaufs im entscheidungsanalytischen Modell für den deutschen epidemiologischen Kontext möglich.

Im Rahmen der Kalibrierung werden die für diesen Bereich üblichen statistischen Verfahren verwendet, wie sie auch von anderen Autoren publizierter internationaler Modelle für das Screening bei Zervixkarzinom eingesetzt wurden[40, 64, 77]. Es werden die anzupassenden Modellparameter als unabhängige und die vorliegenden Beobachtungsdaten als abhängige Variablen eingesetzt. Im Zuge der Kalibrierung werden die Modellparameter dann im Iterationsverfahren so lange variiert, bis eine zufriedenstellende Übereinstimmung der vom Modell prädizierten Daten mit den vorliegenden Beobachtungsdaten erzielt wird. Die folgenden Parameter werden durch Kalibrierung angepasst:

- Die Progressionswahrscheinlichkeit von „Keine Läsion/HPV-negativ“ nach „Keine Läsion/HPV-positiv“ (altersspezifische HPV-Inzidenz)
- Die Progressionswahrscheinlichkeit von „Keine Läsion/HPV-positiv“ nach „CIN 1“
- Die Progressionswahrscheinlichkeit von „CIN 3“ zum invasiven Karzinom „FIGO I“ (Zervixkarzinominzidenz)
- Die Progressionswahrscheinlichkeiten innerhalb der FIGO-Stadien zum nächst schwereren Stadium (prozentuale Verteilung der Anteile der FIGO-Stadien)

Für Deutschland lagen keine altersspezifischen HPV-Inzidenzraten vor. Aus dem Grund werden die altersspezifischen HPV-Inzidenzraten aus internationalen Studien eingesetzt und in einem zweiten Schritt so angepasst, dass das Modell altersspezifische HPV-Prävalenzen bei Frauen ohne intraepitheliale Läsionen prädiziert, die den beobachteten altersspezifischen HPV-Prävalenzen aus einer deutschen Studie von Schneider et al.[97] in etwa entsprechen (Originaldaten zur Verfügung gestellt durch Prof. Dr. med. Achim Schneider, Universitätsklinikum Campus Benjamin Franklin und Charité, Berlin). Als Ausgangswerte für die Kalibrierung werden von Myers et al.[78] publizierte Daten zur altersabhängigen HPV-Inzidenz gewählt.

Die Kalibrierung der altersabhängigen CIN 1-Inzidenzen erfolgt ausgehend von internationalen Daten zur jährlichen Progressionswahrscheinlichkeit von HPV-positiven Frauen ohne intraepitheliale Läsion zu leichten intraepithelialen Läsionen (CIN 1). Diese werden so angepasst, dass die vom Modell prädizierte altersspezifische CIN-Prävalenz und Zervixkarzinominzidenz im Bereich der beobachteten Werte für eine ungescreente Population in Deutschland liegt. Die hierfür erforderlichen deutschen Daten zur altersspezifischen Zervixkarzinominzidenz für eine ungescreente Population aus den Jahren 1960 bis 1964 werden vom Gemeinsamen Krebsregister Berlin zur Verfügung gestellt.

Die aus den Krebsregisterdaten stammende Gesamtinzidenz des Zervixkarzinoms wird dann zur Anpassung der Progressionswahrscheinlichkeit von CIN 3 zum invasiven Karzinom FIGO I verwendet. Die vom Modell für die Kohorte prädizierte kumulative Lebenszeitinzidenz des Zervixkarzinoms wird durch die Restlebenserwartung dividiert, um die prädizierte jährliche Zervixkarzinominzidenz zu berechnen. Diese wird an die aus den Registerdaten ermittelte, beobachtete altersstandardisierte jährliche Zervixkarzinominzidenz von 46,1 pro 100.000 durch Variation der Progressionswahrscheinlichkeit von CIN 3 nach FIGO I angepasst.

Nachfolgend werden die Progressionsraten der einzelnen FIGO-Zustände iterativ variiert, um die vom Modell prädizierte FIGO-Verteilung an die beobachteten Krebsregisterdaten für eine ungescreente Population von Frauen (Originaldaten zur Verfügung gestellt durch das Gemeinsame Krebsregister Berlin/Brandenburg/Mecklenburg-Vorpommern/Sachsen-Anhalt/Sachsen/Thüringen, Berlin; Dr. med. Roland Stabenow) anzupassen (siehe Tabelle 23: Anpassung des Modells an deutsche Daten für eine ungescreente deutsche Population – Zervixkarzinominzidenz und FIGO-Stadienverteilung). Die FIGO-Verteilung wird berechnet aus den Anteilen der kumulativen FIGO-spezifischen Inzidenzen und der kumulativen Gesamtinzidenz.

In Tabelle 23: Anpassung des Modells an deutsche Daten für eine ungescreente deutsche Population – Zervixkarzinominzidenz und FIGO-Stadienverteilung und Abbildung 2: Anpassung des Modells an deutsche Daten für eine ungescreente deutsche Population – altersspezifische Zervixkarzinominzidenz sind die vom kalibrierten Modell prädizierten Werte für Zervixkarzinominzidenz und FIGO-Stadienverteilung den Werten aus dem Krebsregister, die zur Kalibrierung herangezogen werden, gegenübergestellt. Abbildung 3: Anpassung des Modells an deutsche Daten für eine ungescreente deutsche Population – altersspezifische HPV-Prävalenz zeigt die Anpassung des Modells an die zugrunde gelegten Daten für die altersspezifische HPV-Prävalenz in Deutschland.

Tabelle 23: Anpassung des Modells an deutsche Daten für eine ungescreente deutsche Population – Zervixkarzinominzidenz und FIGO-Stadienverteilung

	Modellprädiktion	Daten des Gemeinsamen Krebsregisters Berlin für 1964 bis 1966
Peak-Inzidenz Zervixkarzinom (pro 100.000)	94	112,3
Alter bei Peak-Inzidenz (Jahre)	58	55-59
Altersstandardisierte jährliche Inzidenz (pro 100.000)	46,1	46,1
Stadienverteilung:		
Anteil FIGO I (%)	38,8	38,8
Anteil FIGO II (%)	31,6	31,6
Anteil FIGO III (%)	24,1	24,1
Anteil FIGO IV (%)	5,4	5,4

FIGO = Karzinomstadium nach Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique.

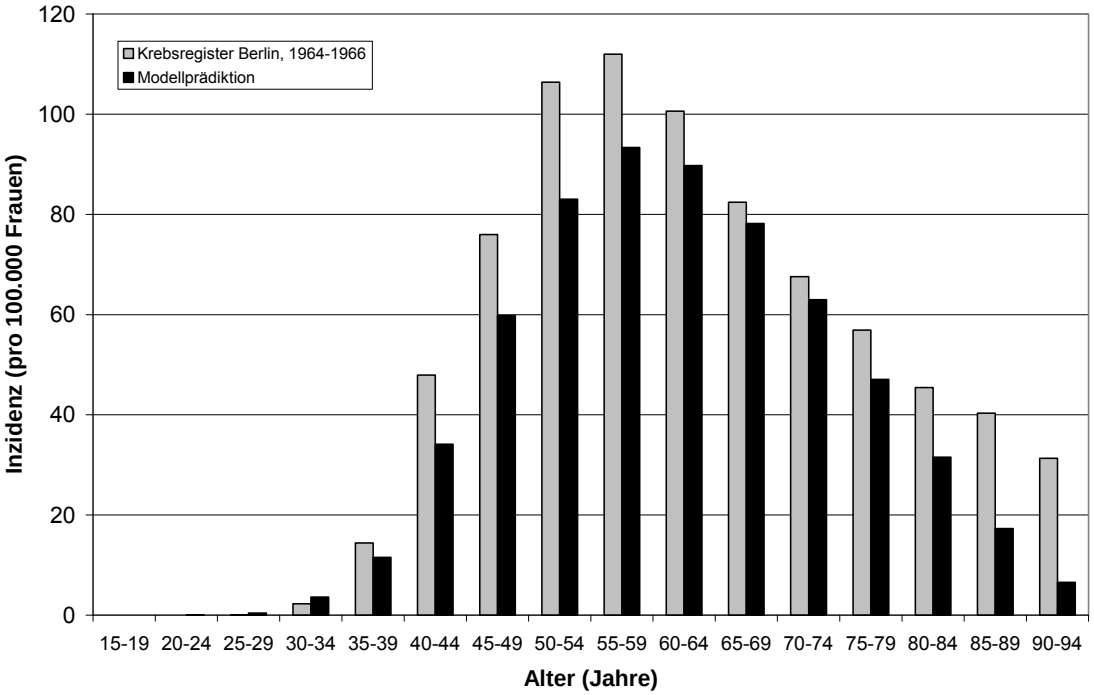
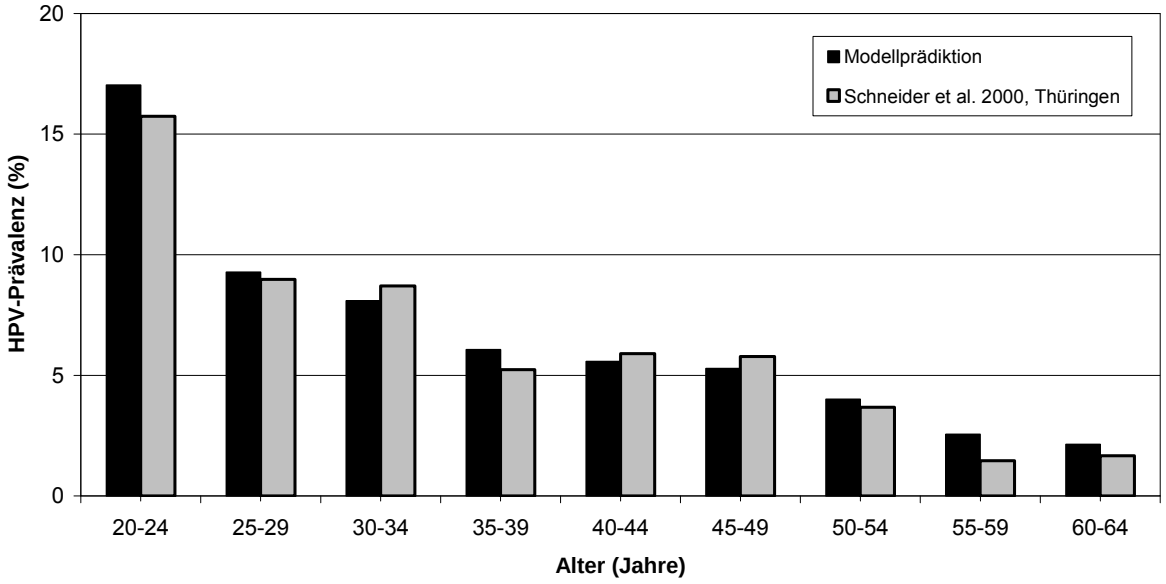


Abbildung 2: Anpassung des Modells an deutsche Daten für eine ungescreente deutsche Population – altersspezifische Zervixkarzinominzidenz



HPV = Humanes Papillomavirus.

Quelle: Bezüglich der Alterskategorien modifizierte Originaldaten der Studien von Scheider et al.[97]

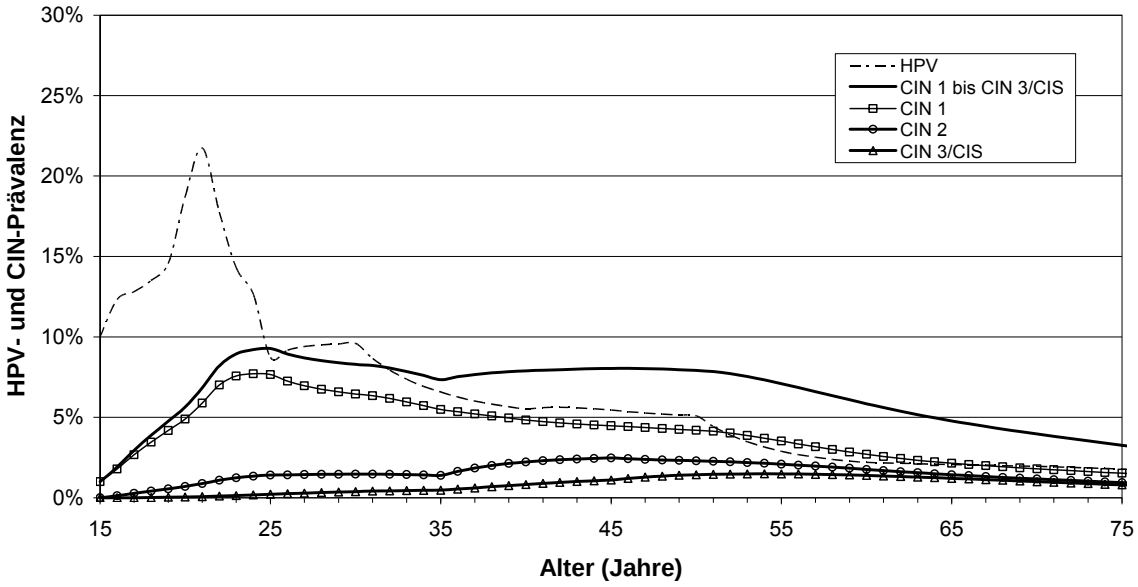
Abbildung 3: Anpassung des Modells an deutsche Daten für eine ungescreente deutsche Population – altersspezifische HPV-Prävalenz

6.4.4 Modellvalidierung

Das Modell und seine Parameter werden in zwei Schritten validiert:

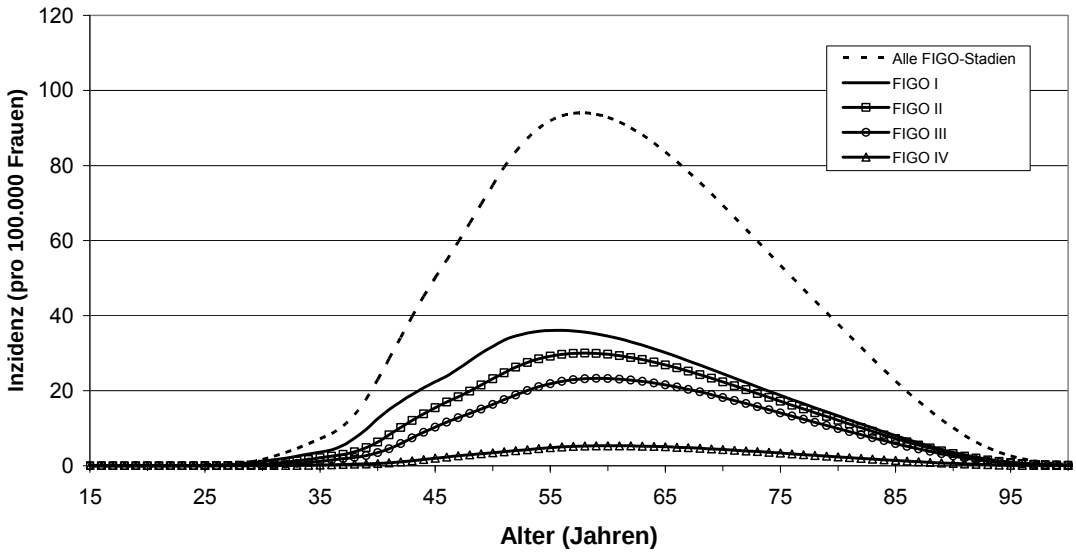
1. Interne Validierung durch einen Vergleich der Modellprädiktionen mit den epidemiologischen Daten aus den deutschen Krebsregistern
2. Externe Validierung anhand (i) veröffentlichter deutscher Daten aus der Literatur und (ii) epidemiologischer Daten von deutschen Krebsregistern, die bei der Entwicklung des Modells nicht mit eingehen (zur Verfügung gestellt durch das Krebsregister Saarland, Dr. Christa Stegmaier, Saarbrücken und durch Prof. Dr. Hermann Brenner, M. P. H., Deutsches Zentrum für Altersforschung (DZFA), Heidelberg).

Die Ergebnisse der internen und externen Validierung für verschiedene Zielgrößen werden im Folgenden wiedergegeben. Abbildung 4: Vom kalibrierten Modell für eine ungescreente deutsche Population prädizierte altersspezifische HPV- und CIN-Prävalenz zeigt die vom kalibrierten Modell für eine ungescreente deutsche Population prädizierte altersspezifische HPV- und CIN-Prävalenz. Abbildung 5: Vom kalibrierten Modell für eine ungescreente deutsche Population prädizierte altersspezifische Inzidenz und Verteilung der FIGO-Stadien beschreibt die prädizierte altersspezifische Inzidenz und Verteilung der FIGO-Stadien.



CIN = Zervikale intraepitheliale Neoplasie. CIS = Carcinoma in situ. HPV = Humanes Papillomavirus.

Abbildung 4: Vom kalibrierten Modell für eine ungescreente deutsche Population prädizierte altersspezifische HPV- und CIN-Prävalenz



FIGO = Karzinomstadium nach Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique.

Abbildung 5: Vom kalibrierten Modell für eine ungescreente deutsche Population prädizierte altersspezifische Inzidenz und Verteilung der FIGO-Stadien

Tabelle 24: Vergleich der Modellprädiktion für eine ungescreente deutsche Population mit externen Datenquellen (externe Modellvalidierung) gibt eine Übersicht über die im Rahmen der externen Modellvalidierung erfolgten Datenvergleiche mit internationalen und deutschen Daten.

Tabelle 24: Vergleich der Modellprädiktion für eine ungescreente deutsche Population mit externen Datenquellen (externe Modellvalidierung)

	Modell-prädiktion	Externe deutsche Daten (Quelle)	Externe internationale Daten (Quelle)
HPV			
Alter bei Peak-Prävalenz (Jahre)	21		21[78]
Peak-Prävalenz (%)	21,7		24,7[78]
Prävalenz bei Alter von 40 Jahren (%)	5,5		4,5-7,1[26]
CIN			
Alter bei Peak-Prävalenz CIN 1 (Jahre)	24		28[78]
Alter bei Peak-Prävalenz CIN 2 (Jahre)	45		
Alter bei Peak-Prävalenz CIN 3 (Jahre)	54		
Alter bei Peak-Prävalenz CIN 2/3 (Jahre)			42[78]
Peak-Prävalenz CIN 1 (%)	7,7		8,3[78]
Peak-Prävalenz CIN 2 (%)	2,5		
Peak-Prävalenz CIN 3 (%)	1,5		
Zervixkarzinom			
Altersgipfel (Jahre) Zervixkarzinom	58	47,5[47]; 53[13]	48[78]
Peak-Inzidenz Zervixkarzinom (pro 100.000)	94	112,3[47]	81[78]
Anteil FIGO I (%)	38,8	38,0[13]	46,4[78]
Anteil FIGO II (%)	31,6	27,0[13]	27,0[78]
Anteil FIGO III (%)	24,1	35[13]*	18,1[78]
Anteil FIGO IV (%)	5,4		8,5[78]
Lebenszeitrisiko Zervixkarzinom (%)	3,1	3,3[13]**	2,5[78]; 3,8[30]
Mortalität (%)	0,017	0,016[10]	

CIN = Zervikale intraepitheliale Neoplasie. FIGO = Karzinomstadium nach Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique. HPV = Humanes Papillomavirus.

* = FIGO III + IV gemeinsam.

** = Wert bis 85 Jahre.

6.4.4.1 Zervixkarzinominzidenz

Nach den für die Modellanpassung gewählten Daten des Gemeinsamen Krebsregisters Berlin liegt für eine ungescreente Population der beobachtete Altersgipfel für die Zervixkarzinominzidenz in der Altersgruppe 55 bis 59 Jahre mit einer Peak-Zervixkarzinominzidenz von 112/100.000 Frauen. Das entscheidungsanalytische Modell prädiziert bei einem Altersgipfel von 58 Jahren eine Peak-Zervixkarzinominzidenz von 94/100.000 Frauen pro Jahr (Abbildung 5). Aus den Daten des Krebsregisters Saarland (Originaldaten zur Verfügung gestellt durch das Krebsregister Saarland, Dr. med. Christa Stegmaier, Saarbrücken und durch Prof. Dr. med. Hermann Brenner, M. P. H., DZFA, Heidelberg) ist für die Jahre 1968 bis 1970 ein Altersgipfel der Zervixkarzinominzidenz von 53 Jahren zu entnehmen. Gustafsson et al.[47] berichten für ungescreente Populationen in verschiedenen Ländern altersspezifische Zervixkarzinominzidenzen, die ähnliche Muster ergeben. In Deutschland liegt der Altersgipfel in den Jahren 1964 bis 1968 bei 47,5 Jahren mit einer jährlichen Peak-Zervixkarzinominzidenz von 106,6/100.000 Frauen in Hamburg und 112,3/100.000 Frauen in den neuen Bundesländern. Das von Myers et al.[78] publizierte entscheidungsanalytische Zervixkrebsmodell prädiziert eine Peak-Zervixkarzinominzidenz von 81/100.000 bei 48-jährigen Frauen.

Damit liegen die vom Modell prädizierten Daten sowohl für die jährliche Gesamtinzidenz als auch für die Altersgipfel mit den zugehörigen altersspezifischen Inzidenzen in etwa im Bereich der tatsächlich in Deutschland beobachteten Daten.

6.4.4.2 Verteilung der FIGO-Stadien

Die Gesamt-FIGO-Verteilung des Modells konnte sehr präzise an die im Gemeinsamen Krebsregister Berlin beobachtete Verteilung angepasst werden. Das Modell prädiziert, dass 38,8 % der entdeckten Zervixkarzinomfälle im Stadium FIGO I entdeckt werden, 31,6 % im Stadium FIGO II, 24,1 % im

Stadium FIGO III und 5,4 % im Stadium FIGO IV. Dies entspricht der beobachteten Verteilung des Gemeinsamen Krebsregisters Berlin.

Die externen, nicht im Anpassungsprozess verwendeten Daten des Krebsregisters Saarland ergeben für die Jahre 1968 bis 1970 eine Verteilung von ca. 38 % für FIGO I, 27 % für FIGO II und 35 % für FIGO III und IV. Damit ergibt sich für die externe Validierung eine Abweichung der Prozentwerte zwischen 0,8 bis 5,5 Prozentpunkten. Das von Myers et al.[78] publizierte Krankheitsmodell prädiziert eine FIGO-Verteilung mit 46,4 % FIGO I, 27,0 % FIGO II, 18,1 % FIGO III und 8,5 % FIGO IV.

6.4.4.3 Prävalenzen der CIN-Stadien

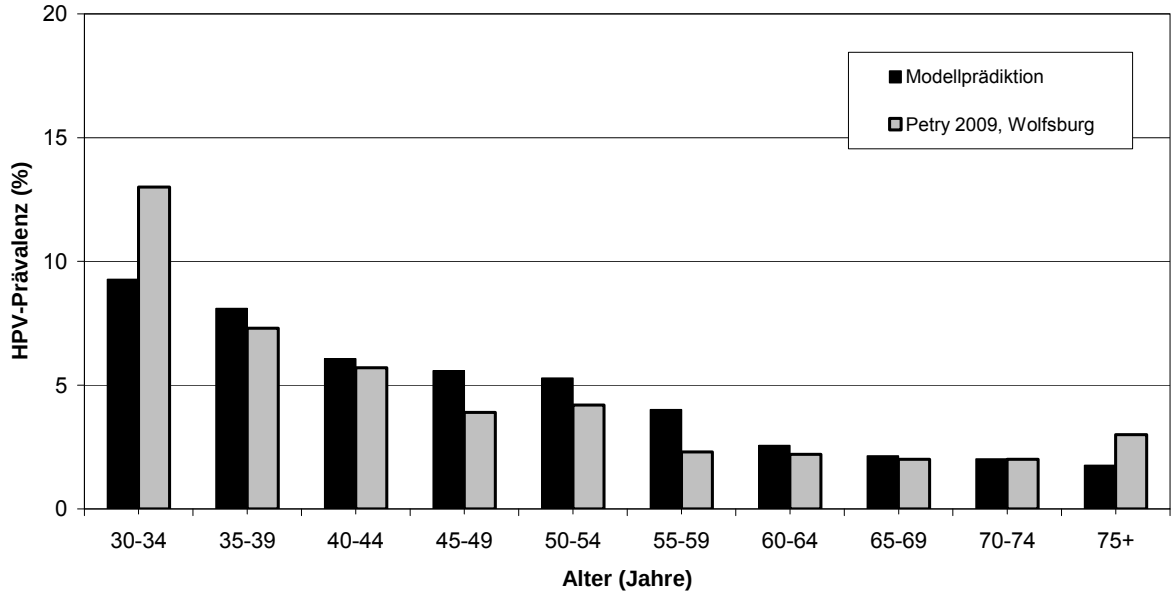
Die vom Modell prädizierten Peak-Prävalenzen für CIN 1, 2 und 3 betragen 7,7 %, 2,5 % und 1,5 %, die im Alter von 24, 45 und 54 Jahren erreicht werden (Abbildung 4: Vom kalibrierten Modell für eine ungescreente deutsche Population prädizierte altersspezifische HPV- und CIN-Prävalenz).

Zum Vergleich prädizierte das von Myers et al.[78] publizierte Krankheitsmodell eine Peak-Prävalenz für CIN 1 von 8,3 % im Alter von 28 Jahren und eine Peak-Prävalenz für CIN 2/3 von 2,6 % im Alter von 42 Jahren.

6.4.4.4 HPV-Prävalenz

Die vom Modell prädizierte altersspezifische HPV-Prävalenz wurde an die Daten einer deutschen Studie von Schneider et al.[97] angepasst. Vergleicht man die vom Modell vorhergesagte Peak-Prävalenz von 21,7 % im Alter von 21 Jahren und die Prävalenz bei 40-Jährigen von 5,5 % mit externen Daten von Myers et al.[78] und Cuzick et al.[26] zeigt sich eine gute Übereinstimmung.

Ein Vergleich mit HPV-Prävalenzdaten aus einem laufenden Screeningprojekt der Betriebskrankenkasse (BKK) Wolfsburg, die uns freundlicherweise von Prof. Petry (Akademisches Lehrkrankenhaus Wolfsburg, Universität Hannover) zur Verfügung gestellt wurden, zeigt ebenfalls eine annehmbare Übereinstimmung (siehe Abbildung 6: Vergleich der vom kalibrierten Modell prädizierten altersspezifischen HPV-Prävalenz mit externen deutschen Daten (externe Modellvalidierung)). Bei der Studie wurde bei 17.000 Teilnehmerinnen, im Rahmen der gynäkologischen Routineuntersuchung zusätzlich zum Pap- ein HPV-(HC2) -Test durchgeführt.



HPV = Humanes Papillomavirus

Abbildung 6: Vergleich der vom kalibrierten Modell prädizierten altersspezifischen HPV-Prävalenz mit externen deutschen Daten (externe Modellvalidierung)

6.4.4.5 Lebenszeitrisiko für Zervixkarzinom

Das Lebenszeitrisiko einer Frau, an einem invasiven Zervixkarzinom zu erkranken, wird vom Modell auf 3,1 % prädiziert. Dies liegt innerhalb der Spannweite anderer internationaler Publikationen von 2,5 bis 3,8 %[14, 30, 56, 67, 78]. Daten des Krebsregisters Saarland für den Zeitraum 1968 bis 1970 ergeben ein Risiko von 3,3 %, bis zum 85. LJ an einem Zervixkarzinom zu erkranken[13].

6.4.4.6 Lebenszeitrisiko für benigne Hysterektomie

Das vom Modell prädizierte Lebenszeitrisiko einer Frau für eine benigne Hysterektomie aus anderer Ursache als Zervixkrebs liegt bei 31,3 %. Im Frauengesundheitsbericht Bremen[79] von 2001 wird angegeben, dass etwa jede dritte Frau im Lauf ihres Lebens von einer Hysterektomie betroffen ist, wobei nur etwa 10 % der Hysterektomien aufgrund eines Zervixkarzinoms durchgeführt wurden. Hieraus ergibt sich ein Lebenszeitrisiko einer Frau, eine benigne Hysterektomie aus anderer Ursache als Zervixkrebs zu erfahren, von etwa 30 %, was gut mit der Modellprädiktion übereinstimmt.

6.4.5 Modellanalysen

6.4.5.1 Zielgrößen der Entscheidungsanalyse

Gemäß der European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening[4] gilt: „Das Ziel eines Screenings ist die Prävention von Zervixkarzinomen, nicht nur die Entdeckung von präinvasiven Läsionen. Ein neuer Screeningtest, der die (frühere) Entdeckung von mehr CIN ermöglicht, resultiert nicht notwendigerweise in einer deutlichen Reduktion der Krebsinzidenz, weil er eventuell nur zusätzliche nichtprogredierende Läsionen entdecken könnte“.

Die Reduktion der Mortalität durch Zervixkrebs, gemessen in gewonnenen LJ, sowie die Reduktion der Morbidität durch Zervixkrebs, gemessen als Krebsinzidenz sind laut dieser Leitlinien die beiden wichtigsten Zielparameter mit der besten Evidenzbasierung für die medizinische Effektivität eines Zervixkrebsscreenings (European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening S. 74)[4].

Die medizinischen Zielgrößen (Outcomes) der Entscheidungsanalysen sind:

- Restlebenserwartung (in LJ)
- Relative Reduktion des Lebenszeitrisikos an einem Zervixkarzinom zu erkranken
- Relative Reduktion des Lebenszeitrisikos an einem Zervixkarzinom zu versterben

Die ökonomischen Zielgrößen sind:

- Lebenslange direkte Kosten (in Euro)
- Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (in Euro pro gewonnenem LJ [Euro/LJ])

Das IKEV ist zu interpretieren, als die zusätzlichen Kosten, die für eine Erhöhung der Lebenserwartung um ein zusätzliches LJ aufgebracht werden müssen.

Vor der Berechnung der inkrementellen medizinischen Effekte und Kosten für jede Strategie werden Strategien aufgrund von Dominanz und erweiterter Dominanz eliminiert. Unter Dominanz versteht man den Fall, dass eine Strategie weniger effektiv und gleichzeitig teurer ist als eine andere. Unter erweiterter Dominanz versteht man den Fall, dass eine Strategie weniger kosteneffektiv ist als eine andere mit höherem Nutzen (erweiterte Dominanz). Dies zeigt sich darin, dass diese Strategie weniger effektiv und teurer ist als eine gewichtete Linearkombination zweier anderer Strategien.

Nach Elimination der dominierten und erweitert dominierten Strategien wird das IKEV jeder Strategie ermittelt als inkrementelle diskontierte Kosten (in Euro) dividiert durch inkrementelle diskontierte Restlebenserwartung (in gewonnenen LJ). Die Inkremente sind dabei immer als Differenz zwischen dem Ergebnis einer bestimmten Strategie und dem Ergebnis der bezüglich der Effektivität nächst weniger effektiven (nichtdominierten) Strategie zu verstehen.

Das IKEV und die Eliminierung dominierter und erweitert dominierter Strategien lassen sich auch grafisch als Effizienzkurve darstellen. Um die Effizienzkurve zu erstellen, werden für alle Maßnahmen, deren Nutzen auf der vertikalen Achse und deren Gesamtnettokosten auf der horizontalen Achse aufgetragen. Den ersten Punkt der Effizienzkurve bildet das Wertepaar aus Nutzen und Kosten für „keine Intervention“. Davon ausgehend wird eine Linie zu dem Punkt mit der Maßnahme gezogen, die den

steilsten Anstieg der Linie und damit das beste Kosten-Nutzen-Verhältnis repräsentiert. Die verbleibenden Interventionen werden in der Reihenfolge ansteigender Kosten bewertet. Aus den Interventionen mit größerem Nutzen wird diejenige ausgewählt, die den größten verbleibenden Anstieg und damit den nächstbesten Wert pro Kosteneinheit bietet. Zu diesem Punkt wird dann die nächste Linie gezogen. Dies wird für alle weiteren Punkte fortgesetzt, sodass eine Grenzlinie entsteht, auf der alle Interventionen liegen, die nicht dominiert werden[41].

6.4.5.2 Basisfallanalyse

In der Entscheidungsanalyse versteht man unter einer Basisfallanalyse die Analyse eines Entscheidungsbaums oder eines Markov-Modells unter Verwendung bestimmter, nichtvariierter Ausprägungen für die Modellparameter. Eine Variation dieser Parameter ist im Rahmen von weiteren Analysen möglich, deren Ergebnisse dann mehr oder weniger vom Ergebnis der Basisfallanalyse abweichen.

Neben der Basisfallanalyse werden folgende weitere Analysearten durchgeführt:

- Szenarioanalysen: Verwendung anderer „Screening policies", wie beispielsweise andere Altersgrenzen für das Screening. Diese Analysen dienen zur Erweiterung der Erkenntnisse auf gesundheitspolitische Varianten des aktuell in Deutschland durchgeführten Screeningprogramms.
- Sensitivitätsanalysen: Variation von einzelnen oder mehreren Modellparametern wie z. B. Testkosten oder -sensitivität. Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Basisfallanalyse bzw. der Abschätzung der Unsicherheit der Ergebnisse. Ferner dienen sie der Identifikation unsicherer Parameter, für die weiterer Forschungsbedarf besteht.

6.4.5.3 Szenarioanalysen

6.4.5.3.1 Andere Werte für Sensitivität und Spezifität für Pap- und HPV-Test aus einer deutschen Studie

Die Werte für Sensitivität und Spezifität des HPV (HC2)- und des Pap-Tests werden einer in Deutschland durchgeführten Studie entnommen[87]. In dieser Studie liegt die Sensitivität des Pap-Tests mit 43,5 % für die richtige Identifizierung der Stadien CIN 2 und höher bzw. 46 % für die richtige Identifizierung der Stadien CIN 3 und höher deutlich niedriger als in der Metaanalyse mit jeweils 71,8 % für die richtige Identifizierung der Stadien CIN 2 und höher bzw. CIN 3 und höher, die in der Basisfallanalyse verwendet wird[23]. Die Sensitivität des HPV-Tests ist mit 97,8 % bei Petry et al. und 98,1 % für CIN 2 und höher in der Metaanalyse vergleichbar. Somit fällt die relative Sensitivitätserhöhung des HPV-Tests gegenüber dem Pap-Test in der Szenarioanalyse höher aus. Die Spezifität des Pap-Tests ist mit 98 % bei Petry et al. und 96,9 % in der Metaanalyse für CIN 2 und höher ebenfalls vergleichbar, ebenso die Spezifität des HPV-Tests für CIN 2 und höher von 95,3 %[87] und 91,7 %[23].

6.4.5.3.2 Andere Werte für Sensitivität und Spezifität für Pap- und HPV-Test aus einer deutschen Studie und Screeningbeginn ab einem Alter von 25 Jahren sowie die Variation der Teilnahmerate

In dieser Analyse werden wie oben die Werte für die Sensitivität und Spezifität des HPV (HC2)- und des Pap-Tests aus der in Deutschland durchgeführten Studie entnommen, sodass die relative Sensitivitätserhöhung des HPV-Tests gegenüber dem Pap-Test in dieser Szenarioanalyse höher ausfallen als im Basisfall[87]. Zusätzlich wird das Alter für den Screeningbeginn bei allen Strategien auf 25 Jahre erhöht sowie die Teilnahmerate zwischen 0 % und 100 % variiert.

6.4.5.4 Sensitivitätsanalysen

Einweg- und Mehrwegsensitivitätsanalysen werden unter Berücksichtigung der in der Literatur publizierten Spannweiten bzw. 95 %-KI für die wichtigsten Modellparameter durchgeführt. Einzelkosten werden halbiert und verdoppelt. Die Diskontrate wird zwischen 0 % (keine Diskontierung) und 10 % variiert. Eine Diskontrate von 3 % wird im derzeit vorgelegten Entwurf zu den Methoden der Kosten-Nutzen-Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 2.0. empfohlen. Im Hannoveraner Konsens, der Empfehlungen deutscher Gesundheitsöko-

nomen zu gesundheitsökonomischen Evaluationen abgibt, werden 5 % für die Diskontierung in der Basisanalyse vorgeschlagen[54, 127]. Die Werte für die Sensitivität und Spezifität der Screeningtestverfahren werden basierend auf den zugehörigen 95 %-KI der gepoolten Schätzer variiert. Die Teilnahmerate wird zwischen 0 % und 100 % verändert. Die HPV-Inzidenz wird zwischen 0 % und 90 % Reduktion in der HPV-Inzidenz variiert. Die Altersgrenze für den Beginn des Screenings wird zwischen 20 und 25 Jahre, die Altersgrenze für das Ende des Screenings wird zwischen 60 und keine Altersgrenze variiert. In einer Szenarioanalyse wurden die Werte für die Sensitivität und Spezifität des HPV (HC2)-Tests und des Pap-Tests aus einer in Deutschland durchgeführten Studie entnommen[87]. In dieser Studie lag die Sensitivität des Pap-Tests deutlich niedriger als in der Metaanalyse, die in der Basisfallanalyse verwendet wurde. Somit fällt die relative Sensitivitätserhöhung von HPV- versus Pap-Test höher aus. In einer weiteren Szenarioanalyse wurden die Werte für die Sensitivität und Spezifität des HPV aus einer in Deutschland durchgeführten Studie eingesetzt, die untere Altersgrenze für den Screeningbeginn auf 25 Jahre gelegt und die Teilnahmerate zwischen 0 % und 100 % variiert.

Tabelle 25: Sensitivitätsanalysen

Parameter	Basisfallanalyse	Unterer Wert	Oberer Wert
Sensitivität Pap-Test	Siehe Tabelle 15	Unteres 95 %-KI	Oberes 95 %-KI
Spezifität Pap-Test	Siehe Tabelle 15	Unteres 95 %-KI	Oberes 95 %-KI
Sensitivität HPV-Test (HC2)	Siehe Tabelle 15	Unteres 95 %-KI	Oberes 95 %-KI
Spezifität HPV-Test (HC2)	Siehe Tabelle 15	Unteres 95 %-KI	Oberes 95 %-KI
Kosten für HPV-Test (Euro)	22,04	11,02	44,08
Kosten Behandlung FIGO (Euro)	Abhängig von FIGO-Stadium	50 %	200 %
Teilnahmerate (%)	54,6	0	100
Diskontierungsrate (%)	3	0	10
Verringerung der HPV-Inzidenz von 0,1 durch Faktor (z. B. durch HPV-Impfung) [%]	0	0	90
Alter bei Screeningbeginn	20 Jahre	20 Jahre	25 Jahre
Altersobergrenze für Screening	Keine Obergrenze	60 Jahre	Keine Obergrenze

FIGO = Karzinomstadium nach Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique. HC = Hybrid Capture. HPV = Humanes Papillomavirus. KI = Konfidenzintervall. Pap = Test nach Papanicolaou.

6.4.6 Evaluationsrahmen

6.4.6.1 Zeithorizont

Es wird ein lebenslanger Zeithorizont zugrunde gelegt.

6.4.6.2 Perspektive

Für die Analyse wird die Kostenträgerperspektive eingenommen.

6.4.6.3 Diskontierung

Kosten und Lebenserwartung werden mit einer jährlichen Rate von 3 % diskontiert[38, 54]. Die Diskontrate wird in einer Sensitivitätsanalyse zwischen 0 % bis 10 % variiert[46].

6.4.6.4 Gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft

Für Deutschland gibt es nach Aussage des IQWiG und Kenntnis der Autoren keinen Schwellenwert für die Kosten-Effektivität medizinischer Technologien im Sinn einer gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft[54, 128, 129]. Dies wurde auch in einem Survey bestätigt, bei dem 30 deutsche Experten aus dem Bereich der Gesundheitsökonomie befragt wurden[104]. Aus diesem Grund ist die Kosten-Effektivität einer Technologie anhand der berichteten IKEV von jedem Entscheidungsträger selbst im jeweiligen Kontext zu beurteilen[63]. In diesem Bericht werden in allen Fällen die Werte der IKEV dargestellt, um dem Entscheidungsträger eine Bewertung unabhängig von bestimmten Schwellenwerten zu ermöglichen. Zur Orientierung für den Leser soll hier kurz gesagt werden, dass es mehrere Ansätze gibt, um

Schwellenwerte für die Kosten-Effektivität medizinischer Technologien festzulegen[98]. Am weitesten verbreitet sind Faustregeln, deren Adäquatheit jedoch in der Regel nicht näher begründet ist. So werden häufig 50.000 bis 100.000 USD oder Euro pro gewonnenem qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY) genannt. Die WHO[131] empfiehlt, dass die Kosten für ein verhindertes „Disabling life-year (DALY)" oder gewonnenes QALY das Dreifache des pro Kopf Bruttoinlandsprodukts (BIP) nicht übersteigen sollen. Das BIP pro Kopf in Deutschland beträgt 2007 29.464 Euro[118]. Dieses würde einer Zahlungsbereitschaftsgrenze von rund 88.000 Euro/DALY entsprechen, was größenmäßig in der oben beschriebenen Spannweite liegt.

Weitere Ansätze sind:

- Der Vergleich mit anderen medizinischen Maßnahmen, häufig der bisherigen Standardtherapie in der jeweiligen Indikation oder auch mit einer beliebigen bisher bereits finanzierten Maßnahme.
- Die retrospektive Analyse vorangegangener Entscheidungen über die Kostenerstattung von Maßnahmen. So haben solche Analysen ergeben, dass das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in Großbritannien medizinische Maßnahmen in der Regel nur erstattet, wenn das IKEV zwischen 20.000 und 30.000 GBP pro QALY liegt[31, 65, 91].
- Ermittlung der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft durch Aggregation der individuellen Zahlungsbereitschaften (Willingness-to-pay-Ansatz).

6.4.7 Panel der Experten

In Tabelle 26: Expertenliste – Interdisziplinäres Netzwerk German Cervical Cancer Screening Model sind die in diesem HTA mitwirkenden Experten verschiedener Fachbereiche aufgelistet.

Tabelle 26: Expertenliste – Interdisziplinäres Netzwerk German Cervical Cancer Screening Model

Name	Institution
Tumorregister	
Prof. Dr. Dieter Hölzel	Tumorregister München, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland
Prof. Dr. Jutta Engel, MPH	Tumorregister München, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland
Dr. Roland Stabenow	Gemeinsames Krebsregister Berlin/Brandenburg/Mecklenburg-Vorpommern/ Sachsen-Anhalt/Sachsen/Thüringen, Berlin, Deutschland
Dr. Christa Stegmaier	Krebsregister Saarland, Saarbrücken, Deutschland
Dr. Wilhelm Oberaigner	Institut für Klinische Epidemiologie der Tilak und Tumorregister; Innsbruck, Österreich und ONCOTYROL–Center for Personalized Cancer Medicine, Innsbruck, Österreich
Prof. Dr. Hermann Brenner, MPH	Abteilung für Klinische Epidemiologie und Alternsforschung, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland
Klinische Experten	
Prof. Dr. Peter Hillemanns	MHH-Zentrum für Frauenheilkunde Direktor Abteilung I Frauenheilkunde und Geburtshilfe Universitätsklinik Hannover, Deutschland
Prof. Dr. Achim Schneider, MPH	Frauenklinik des Universitätsklinikums Benjamin Franklin, Klinik für Gynäkologie, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Deutschland Klinik für Frauenheilkunde und Interdisziplinäres Brustzentrum, Campus Charité Mitte, Berlin, Deutschland
Prof. Dr. Karl-Ulrich Petry	Frauenklinik, Klinikum der Stadt Wolfsburg, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Hannover, Deutschland
Ökonomie	
Prof. Dr. Jürgen Wasem	Alfried Krupp von Bohlen und Halbach Stiftungs-Lehrstuhl für Medizinmanagement, Fachbereich Wirtschaftswissenschaften, Universität Duisburg-Essen, Duisburg-Essen, Deutschland
Dr. Pamela Aidelsburger, MPH Dipl. Kauffrau Katharina Lang, MPH	CAREM GmbH, München-Sauerlach, Deutschland

Tabelle 26: Expertenliste – Interdisziplinäres Netzwerk German cervical cancer screening model – Fortsetzung

Internationale Modellierung	
Jeremy Goldhaber-Fiebert, PhD	Center for Health Policy/CPCOR, Stanford University, Stanford, CA, USA
Prof. Sue Goldie, MD, MPH	Harvard Center for Risk Analysis, Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA
Jane Kim, PhD	Department of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, Harvard University, Boston, MA, USA
Dr. Evan Myers, MD	Department of Obstetrics and Gynecology, Center for Clinical Health Policy Research-Evidence-Based Practice Center and Division of General Internal Medicine, Duke University, Durham, North Carolina, USA
Prof. Dr. Chris Meijer	Chairman and Director of the Department of Pathology, Vrije Universiteit Medical Centre, Niederlande
Screeningteilnahme	
Dr. Stefanie Klug, MPH	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universität Mainz, Deutschland
Zytologie	
Prof. Dr. Ulrich Schenck	Zytologisches Institut der Bayerischen Krebsgesellschaft, Technische Universität München, München, Deutschland
PD Dr. Volker Schneider	Sekretär, Internat. Akademie für Zytologie, Arzt für Pathologie und Zytologisches Labor, Freiburg, Deutschland
Ethik	
Prof. Dr. Georg Marckmann, MPH	Institut für Ethik und Geschichte der Medizin, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland
Entscheidungsträger, HTA, Metaanalyse, Cochrane Reviews	
Dr. Jörn Knöpnadel	Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Dezernat 1, Nutzenbewertung (Health Technology Assessment) ärztlicher Leistungen, Berlin, Deutschland
Dr. Marc Arbyn	Scientific Institute of Public Health, Coordinator, Unit of Cancer Epidemiology; Scientific Institute of Public Health, Brüssel, Belgien
Prof. Dr. Jack Cuzick	Cancer Research UK, Wolfson Inst. of Preventive Medicine, London, UK

DZFA = Deutsches Zentrum für Altersforschung. KBV = Kassenärztliche Bundesvereinigung. MA = Massachusetts. MHH = Medizinische Hochschule Hannover.

6.4.8 Software

Entscheidungsanalytische Berechnungen werden mit TreeAge Pro Suite 2009 (TreeAge Software Inc., Williamstown, Massachuchetts) durchgeführt. Alle weiteren statistischen Analysen werden mit SAS 8.1 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina) und Excel (Microsoft) durchgeführt. Für epidemiologische Berechnungen zu aggregierten Maßzahlen wird zusätzlich die Software EpiCalc 2000 Version 1.02[37] eingesetzt.

6.5 Ergebnisse

6.5.1 Basisfallanalyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Basisfallanalyse berichtet. In der Basisfallanalyse wurden die Werte für die Modellparameter konservativ ausgewählt, d. h. nicht zugunsten der neuen Technologie (HPV-Test), sondern zugunsten der bestehenden Technologie (Pap-Test). So werden z. B. Werte für die Sensitivität und Spezifität von HPV- und Pap-Test aus internationalen Metaanalysen eingesetzt. Im Vergleich zu Daten aus deutschen Studien ist die Sensitivität des Pap-Tests in der Metaanalyse deutlich höher und somit die relative Erhöhung der Sensitivität des HPV-Tests zum Pap-Test entsprechend deutlich geringer. Real können die Werte der Modellparameter günstiger für das HPV-Screening liegen und somit die Ergebnisse für die Effektivität und Kosten-Effektivität der HPV-Screeningstrategien im Vergleich zum Pap-Screening besser ausfallen. Dieses wird in ausführlichen Sensitivitätsanalysen berücksichtigt und untersucht.

In diese Analyse fließen zum einen deutsche epidemiologische Daten aus verschiedenen Krebsregistern sowie eine vom G-BA beauftragte Auswertung des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung der Abrechnungsdaten von fünf Kassenärztlichen Vereinigungen in den Jahren 2002 bis

2004 zur Inanspruchnahme der Zervixkrebsfrüherkennung ein. Es werden durchschnittliche altersspezifische Teilnahmeraten berechnet. Die aktuelle deutsche Praxis zum weiteren Vorgehen nach dem initialen Testergebnis in der Früherkennung und in der Diagnose und Behandlung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen wird durch Expertenbefragungen abgebildet. Die Kosten für Diagnostik und Therapie werden entsprechend der 2007 gültigen Gebührenordnungen und des DRG-Systems aus der Perspektive des Kostenträgers, ebenfalls unter Hinzuziehung medizinischer Experten berechnet. In der Basisfallanalyse werden für die Sensitivität und Spezifität der HPV-DNA- und Pap-Tests gepoolte Schätzer aus Metaanalysen internationaler Studien zugrunde gelegt.

Die wichtigsten Parameterwerte der Basisfallanalyse sind nachfolgend aufgeführt:

- Alter der Kohorte von Frauen zu Beginn im Modell: 15 Jahre
- Altersgrenzen Screening: Beginn mit 20 Jahren, Ende uneingeschränkt
- Teilnahmerate: altersspezifisch, regelmäßige Teilnahme mit durchschnittlich 55 %
- Sensitivität Pap-Test: 47 % (CIN 1) bis 72 % (CIN 2 und höher)
- Sensitivität HPV-Test: 81 % (CIN 1) bis 98 % (CIN 2 und höher)
- Sensitivität für die Kombination von HPV- und Pap-Test: 82 % (CIN 1) bis 99 % (CIN 2 und höher)
- Spezifität Pap-Test: 95 %
- Spezifität HPV-Test: 92 %
- Spezifität für die Kombination von HPV- und Pap-Test: 87 %

In Deutschland wird ein opportunistisches Screening mit der Empfehlung eines jährlichen Screeningintervalls durchgeführt. An dieser Stelle wird darauf hingewiesen, dass die Modellergebnisse für das jährliche Pap-Screening, nicht als Prädiktion für die aktuell in Deutschland vorliegende Screeningsituation zu verstehen sind, sondern die Ergebnisse für das jährliche Pap-Screening unter der Annahme einer regelmäßigen jährlichen Teilnahme von durchschnittlich etwa 55 % der Frauen wiedergibt. Im Modell werden weder Teilnahmemuster noch eine Mischung von Teilnahmeverhalten berücksichtigt, d. h. die Frauen nehmen in jeder Modellstrategie im jeweiligen Screeningintervall regelmäßig mit der durchschnittlichen altersspezifischen Teilnahmerate am Screening teil.

6.5.1.1 Reduktion des Lebenszeitrisikos für entdeckte Zervixkrebsfälle und Zervixkrebstodesfälle

Im Szenario ohne Zervixkrebsscreening prädiziert das Modell für eine Kohorte von 100.000 Frauen im Alter von 15 Jahren über deren Lebenszeit 3.105 entdeckte Zervixkrebsfälle (FIGO-Stadien IA und höher) und 1.177 diagnostizierte Zervixkrebstodesfälle.

In Tabelle 27: Reduktion des Lebenszeitrisikos an Zervixkrebs (FIGO IA und höher) zu erkranken und zu versterben (in %, gerundet) im Vergleich zu keinem Screening und jährlichem Pap-Screening bei verschiedenen Screeningstrategien wird für die verschiedenen Screeningstrategien im Vergleich zu keinem Screening die relative Reduktion des Lebenszeitrisikos für entdeckte Zervixkrebsfälle und Zervixkrebstodesfälle dargestellt (siehe Anhang Tabelle 40: Absolutes Lebenszeitrisiko an Zervixkrebs zu erkranken und zu versterben, absolute und relative Reduktion des Risikos im Vergleich zu keinem Screening. für weitere Darstellungen der prädizierten Ergebnisse).

Im Vergleich zu keinem Screening reduzieren die verschiedenen untersuchten Screeningstrategien das Risiko, an Zervixkrebs zu erkranken, um durchschnittlich 53 % bis 97 % und das Risiko, an Zervixkrebs zu versterben, um durchschnittlich 61 % bis 99 %.

Jährliches HPV-Screening ab dem 30. LJ nach Pap-Screening zwischen dem 20. und dem 29. LJ (Strategie 6) ist die effektivste Strategie und erhöht im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening den Nutzen bezüglich der Reduktion des Risikos, an Zervixkrebs zu erkranken, um 4,7 % und bezüglich der Reduktion des Risikos, an Zervixkrebs zu versterben, um 2,7 %.

Wird das Screeningintervall auf zwei Jahre verlängert, so hat dies beim Pap-Screening einen zwölfprozentigen Effektivitätsverlust bezüglich der Risikoreduktion für entdeckte Zervixkrebsfälle und einen neunprozentigen Effektivitätsverlust bezüglich der Risikoreduktion für entdeckte Zervixkrebstodesfälle

gegenüber dem 1-Jahres-Intervall zur Folge. Bei HPV-basierten Screeningstrategien hingegen tritt nur ein relativer Effektivitätsverlust von maximal 1,0 % bis 1,5 % auf. Von den Strategien im 2-Jahres-Intervall hat ein HPV-Screening ab dem 30. LJ mit Pap-Triage bei HPV-positiv-befundeten Frauen und ein 2-Jahres-Screeningintervall bei HPV-negativ-befundeten Frauen und zweijährlichem Pap-Screening zwischen dem 20. und 29. LJ (Strategie 16) die höchste Effektivität.

Im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening haben alle HPV-Screeningstrategien im 3-Jahres-Intervall einen Effektivitätsverlust von 7,8 % bis 8,6 % für die Risikoreduktion für entdeckte Zervixkrebsfälle, und von 6,4 % bis 7,1 % für die Risikoreduktion für Zervixkrebstodesfälle. Im 5-Jahres-Intervall steigt dieser Effektivitätsverlust auf 20,5 % bis 21,4 % für die Risikoreduktion für entdeckte Zervixkrebsfälle und von 17,9 % bis 18,8 % für die Risikoreduktion für Zervixkrebstodesfälle. Pap-Screening im 3-Jahres-Intervall hat einen deutlich höheren Effektivitätsverlust von 22,9 % für die Risikoreduktion für entdeckte Zervixkrebsfälle und von 18,9 % für die Risikoreduktion für Zervixkrebstodesfälle. Im 5-Jahres-Intervall belaufen sich diese Effektivitätsverluste auf 39,4 % und 35,4 %.

Tabelle 27: Reduktion des Lebenszeitrisikos an Zervixkrebs (FIGO IA und höher) zu erkranken und zu versterben (in %, gerundet) im Vergleich zu keinem Screening und jährlichem Pap-Screening bei verschiedenen Screeningstrategien

Rangfolge	Strategie (Beschreibung siehe Tabelle 7)	Reduktion Lebenszeitrisiko Zervixkrebs versus kein Screening (%)	Inkrementeller Unterschied Reduktion Lebenszeitrisiko Zervixkrebs versus 1-J-Pap-Screening (%)	Reduktion Lebenszeitrisiko Zervixkrebstod versus kein Screening (%)	Inkrementeller Unterschied Reduktion Lebenszeitrisiko Zervixkrebstod versus 1-J-Pap-Screening (%)
	Strategien mit 1-J-Intervall				
1	6. HPV, 1 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	97,4	4,7	98,7	2,7
2	2. Pap, 1 J, Alter: 20 J	92,7	---	96,1	---
	Strategien mit 2-J-Intervall				
3	16. HPV + Pap-Triage, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	91,7	-1,0	95,0	-1,1
4	13. HPV + Pap, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	91,6	-1,1	94,9	-1,2
5	7. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	91,4	-1,3	94,8	-1,3
6	10. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	91,2	-1,5	94,6	-1,5
11	3. Pap, 2 J, Alter: 20 J	80,5	-12,2	86,8	-9,3
	Strategien mit 3-J-Intervall				
7	17. HPV + Pap-Triage, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	84,8	-7,9	89,6	-6,5
8	14. HPV + Pap, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	84,7	-8,0	89,5	-6,6
9	8. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	84,7	-8,1	89,4	-6,7
10	11. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	84,1	-8,6	89,0	-7,1
16	4. Pap, 3 J, Alter: 20 J	69,8	-22,9	77,2	-18,9
	Strategien mit 5-J-Intervall				
12	18. HPV + Pap-Triage, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	72,2	-20,5	78,2	-17,9
13	15. HPV + Pap, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	72,1	-20,6	78,0	-18,1
14	9. HPV, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	72,0	-20,7	77,9	-18,2
15	12. HPV, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	71,3	-21,4	77,3	-18,8
17	5. Pap, 5 J, Alter: 20 J	53,3	-39,4	60,7	-35,4

* = Im Alter von 20 bis 29 Jahren.

HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr. Pap = Test nach Papanicolaou.

6.5.1.2 Undiskontierte Restlebenserwartung

Basierend auf unseren Modellergebnissen hat eine 15-jährige Frau ohne Zervixkrebsscreening eine Restlebenserwartung von 67,3 LJ (im Anhang ist in Tabelle 41: Undiskontierte absolute Restlebenserwartung und undiskontierte Kosten die absolute undiskontierte Restlebenserwartung einer 15-jährigen Frau für alle Screeningstrategien dargestellt.). Tabelle 28: Gewinn an Lebenserwartung (undiskontiert, gerundet) im Vergleich zu keinem Screening und im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening bei verschiedenen Screeningstrategien zeigt den vom Modell vorhergesagten Gewinn an undiskontierter Lebenserwartung in Lebenstagen im Vergleich zu keinem Screening und den Gewinn oder Verlust (negatives Vorzeichen) im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening für verschiedene Screeningstrategien. Die Werte für verschiedene Screeningstrategien sind in der Tabelle nach Screeningintervallen und innerhalb eines Screeningintervalls in abnehmender Rangfolge geordnet.

Im Vergleich zur Situation ohne Screening erzielen die verschiedenen untersuchten Screeningstrategien einen durchschnittlichen Gewinn an Lebenserwartung zwischen 56 (Strategie 5: Pap-Test im 5-Jahres-Intervall) und 91 Lebenstagen (Strategie 6: jährliches Screening mit HPV-Test ab 30 Jahren und Pap im Alter von 20 bis 29 Jahren). Jährliches Pap-Screening (Strategie 2) liegt mit einem Gewinn von fast 89 Tagen als zweiteffektivste Strategie damit im oberen Bereich. Unter Beibehaltung des jährlichen Screeningintervalls erhöht die Umstellung auf eine HPV-Testung ab dem 30. LJ nach Pap-Screening zwischen dem 20. und dem 29. LJ (Strategie 6) den Nutzen um 2,3 Lebenstage. Wird das Screeningintervall auf zwei Jahre verlängert, so hat dies beim Pap-Screening einen zehnprozentigen Effektivitätsverlust von 8,7 Lebenstagen gegenüber dem 1-Jahres-Intervall zur Folge. Im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening erzielen die HPV-Strategien im 2-Jahres-Intervall (Strategien 7, 10, 13 und 16) nur wenig niedrigere Restlebenserwartungen und gehen mit einem Verlust an Restlebenserwartung von nur 1,0 (Strategie 16) bis zu 1,3 Lebenstagen (Strategie 10) einher.

Von den Strategien im 2-Jahres-Intervall hat ein HPV-Screening ab dem 30. LJ mit Pap-Triage bei HPV-positiv-befundeten Frauen mit zweijährlichem Pap-Screening zwischen dem 20. und 29. LJ (Strategie 16) die höchste Effektivität. Es folgen die Strategien kombiniertes HPV- und Pap-Screening ab dem 30. LJ und vorher Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall (Strategie 13) oder HPV-Screening ab dem 30. LJ im 2-Jahres-Intervall und vorher jährliches Pap-Screening (Strategie 7) sowie HPV-Screening ab dem 30. LJ und vorher Pap-Screening jeweils im 2-Jahres-Intervall (Strategie10).

Ein Pap-Screening mit 3-Jahres-Screeningintervall würde im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening mit einem Effektivitätsverlust von 17,7 Lebenstagen einhergehen. Alle HPV-Strategien weisen im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening einen Verlust von 6,0 bis 6,6 Lebenstagen auf. Bei einem 5-Jahres-Screeningintervall würde der Effektivitätsverlust im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening 32,8 Lebenstage für das Pap-Screening und bis zu 16,8 Lebenstage für die HPV-Strategien betragen.

Tabelle 28: Gewinn an Lebenserwartung (undiskontiert, gerundet) im Vergleich zu keinem Screening und im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening bei verschiedenen Screeningstrategien

Rang-folge	Strategie	Inkrementeller Unterschied in LT versus keinem Screening	Inkrementeller Unterschied in LT versus jährliches Pap-Screening
	Strategien mit 1-J-Intervall		
1	6. HPV, 1 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	91,0	2,3
2	2. Pap, 1 J, Alter: 20 J	88,7	-
	Strategien mit 2-J-Intervall		
3	16. HPV + Pap-Triage, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	87,7	-1,0
4	13. HPV + Pap, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	87,6	-1,1
5	7. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	87,6	-1,1
6	10. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	87,4	-1,3
11	3. Pap, 2 J, Alter: 20 J	80,0	-8,7
	Strategien mit 3-J-Intervall		
7	8. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	82,7	-6,0
8	17. HPV + Pap-Triage, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	82,7	-6,0

Tabelle 28: Gewinn an Lebenserwartung (undiskontiert, gerundet) im Vergleich zu keinem Screening und im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening bei verschiedenen Screeningstrategien – Fortsetzung

9	14. HPV + Pap, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	82,5	-6,2
10	11. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	82,1	-6,6
16	4. Pap, 3 J, Alter: 20 J	71,0	-17,7
	Strategien mit 5-J-Intervall		
12	9. HPV, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	72,8	-15,9
13	18. HPV + Pap-Triage, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	72,7	-16,0
14	15. HPV + Pap, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	72,5	-16,2
15	12. HPV, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	71,9	-16,8
17	5. Pap, 5 J, Alter: 20 J	55,9	-32,8

* = Im Alter von 20 bis 29 Jahren.

HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr. LT = Lebenstag. Pap = Test nach Papanicolaou.

6.5.1.3 Diskontierte Lebenszeitkosten

In Tabelle 29: Diskontierte absolute Lebenszeitkosten (in Euro): Rangfolge der Screeningstrategien sind die mit 3 % jährlich diskontierten Lebenszeitkosten pro Frau für die verschiedenen Screeningstrategien aufgeführt. Es handelt sich dabei um die durchschnittlichen Gesamtnettokosten, d. h. Kosten für die Interventionen (Screening, Abklärungsdiagnostik, ambulante und stationäre Behandlung sowie Arzneimittel) abzüglich der Einsparungen an Therapiekosten für vermiedene Krebsfälle (Undiskontierte Lebenszeitkosten sind im Appendix in Tabelle 41: Undiskontierte absolute Restlebenserwartung und undiskontierte Kosten angegeben.). Die Strategien sind nach aufsteigenden Screeningintervallen und abnehmender Rangfolge geordnet.

Ohne Screening liegt der aus dem Modell berechnete Erwartungswert der diskontierten absoluten Lebenszeitkosten bei 87 Euro pro Frau (Strategie 1). Die jährlichen Screeningstrategien weisen die höchsten Kosten auf. Die absoluten diskontierten Lebenszeitkosten betragen bei einem jährlichen Pap-Screening 514 Euro (Strategie 2) und bei einem jährlichen HPV-Screening ab dem Alter von 30 Jahren mit vorhergehendem jährlichen Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren 637 Euro (Strategie 6). Bei allen Strategien mit gleichlangem Screeningintervall weisen die mit dem Pap-Test verbundenen Screeningstrategien stets die geringsten Kosten auf. Beim 1-Jahres-Intervall liegt die Reduktion gegenüber der HPV-Strategie bei 20 %, beim 2-Jahres-Intervall zwischen 10 und 35 %, beim 3-Jahres-Intervall zwischen 19 und 40 % und beim 5-Jahres-Intervall zwischen 31 und 51 %. Unter den HPV-Strategien ist die alleinige HPV-Testung ab dem 30. LJ mit vorgeschaltetem jährlichen Pap-Screening ab dem 20. LJ stets die teuerste Strategie. Die kostengünstigste HPV-Strategie ist das HPV-Screening ab dem 30. LJ im 5-Jahres-Intervall mit Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 12). Im Anhang sind zusätzlich in Tabelle 41: Undiskontierte absolute Restlebenserwartung und undiskontierte Kosten die undiskontierten Kosten pro Frau für alle Screeningstrategien dargestellt.

Tabelle 29: Diskontierte absolute Lebenszeitkosten (in Euro): Rangfolge der Screeningstrategien

Rang-folge	Strategie	Lebenszeit-kosten (Euro)
1	1. Kein Screening	87
	Strategien mit 1-J-Intervall	
17	2. Pap, 1 J, Alter: 20 J	514
18	6. HPV, 1 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	637
	Strategien mit 2-J-Intervall	
7	3. Pap, 2 J, Alter: 20 J	287
12	10. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	345
14	16. HPV + Pap-Triage, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	362
15	13. HPV + Pap, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	383
16	7. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	438

Tabelle 29: Diskontierte absolute Lebenszeitkosten (in Euro): Rangfolge der Screeningstrategien – Fortsetzung

	Strategien mit 3-J-Intervall	
3	4. Pap, 3 J, Alter: 20 J	215
6	11. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	266
9	14. HPV + Pap, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	289
10	17. HPV + Pap-Triage, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	299
13	8. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	359
	Strategien mit 5-J-Intervall	
2	5. Pap, 5 J, Alter: 20 J	159
4	12. HPV, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	232
5	15. HPV + Pap, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	248
8	18. HPV + Pap-Triage, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	288
11	9. HPV, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	325

* = Im Alter von 20 bis 29 J.

HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr. Pap = Test nach Papanicolaou.

6.5.1.4 Diskontiertes Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKEV)

Abbildung 7: Effizienzkurvendiagramm: diskontierte Lebensjahre und diskontierte Kosten und Abbildung 8: Effizienzkurvendiagramm: Reduktion Lebenszeitrisiko entdeckter Zervixkrebsfälle und diskontierte Kosten zeigen die Effizienzkurvendiagramme der untersuchten Strategien. Es sind die diskontierten Lebenszeitkosten in Abhängigkeit zu den diskontierten inkrementellen Effekten (Gewonnene LJ oder Reduktion des Risikos für Zervixkrebs) der verschiedenen Screeningstrategien angegeben. Alle Strategien mit 1-Jahres-Intervall sind weiß, mit 2-Jahres-Intervall grau, mit 3-Jahres-Intervall schwarz und mit 5-Jahres-Intervall blau. (Im Anhang sind die Zahlenwerte in Tabelle 42: Absolute und inkrementelle diskontierte Kosten und Lebenserwartung sowie IKEV* zu finden).

Auf der Effizienzkurve liegen alle nichtdominierten Strategien (Strategie 4, 5, 6, 10, 11 und 16). Die Strategien auf der Effizienzkurve sind effektiver und kosten entweder weniger oder haben ein attraktiveres Kosten-Effektivitäts-Verhältnis, als die dominierten Strategien. Rechts unterhalb der Linie liegen die dominierten und erweitert-dominierten Strategien. Dominierte Strategien sind weniger effektiv und kosten mehr als andere (z. B. die Strategie 8 von Strategie 10). Strategien, die weniger effektiv sind und mehr kosten als eine Linearkombination von anderen Strategien, werden als erweitert dominiert bezeichnet (z. B. Strategien 2 und 7 von einer Kombination von Strategie 16 und 6 erweitert dominiert, weil – anschaulich gesprochen – der Anstieg von 16 nach 2 oder nach 7 weniger steil ist als von 16 nach 6).

Der Anstieg der Kurve ist umso steiler, je höher die gewonnenen Gesundheitseffekte pro Kosteneinheit sind. Die Steilheit des Anstiegs entspricht somit dem reziproken Kosten-Effektivitäts-Verhältnis, d. h. der Effizienz (Effizienz = 1/IKEV).

Manche Strategien liegen in der Nähe der Effizienzkurve. Bei diesen Strategien können bereits kleinste Änderungen der direkten medizinischen Kosten oder der Testgütewerte bewirken, dass sie ebenso kosteneffektiv werden wie die Strategien auf der Effizienzkurve.

In Abbildung 7: Effizienzkurvendiagramm: diskontierte Lebensjahre und diskontierte Kosten und Abbildung 8: Effizienzkurvendiagramm: Reduktion Lebenszeitrisiko entdeckter Zervixkrebsfälle und diskontierte Kosten lässt sich ablesen, dass alle HPV-Strategien mit 2-Jahres-Screeningintervall eine ähnliche Effektivität (nur geringer Verlust) aufweisen wie das jährliche Pap-Screening, jedoch deutlich geringere Kosten verursachen. Jährliches Pap-Screening wird deshalb dominiert, weil es bei nur wenig höherem Effektivitätsgewinn deutlich mehr kostet als HPV-Screening im 2-Jahres-Intervall. Strategie 10 (HPV-Screening ab dem Alter von 30 Jahren mit Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall im Alter von 20 bis 29 Jahren) ist unter den HPV-Screeningstrategien im 2-Jahres-Intervall die kosteneffektivste nichtdominierte Strategie. Die Strategie 16 (HPV-Screening ab dem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall mit Pap-Triage für HPV-positive Frauen und Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren) kostet bei geringfügig höherer Effektivität etwas mehr als Strategie 10.

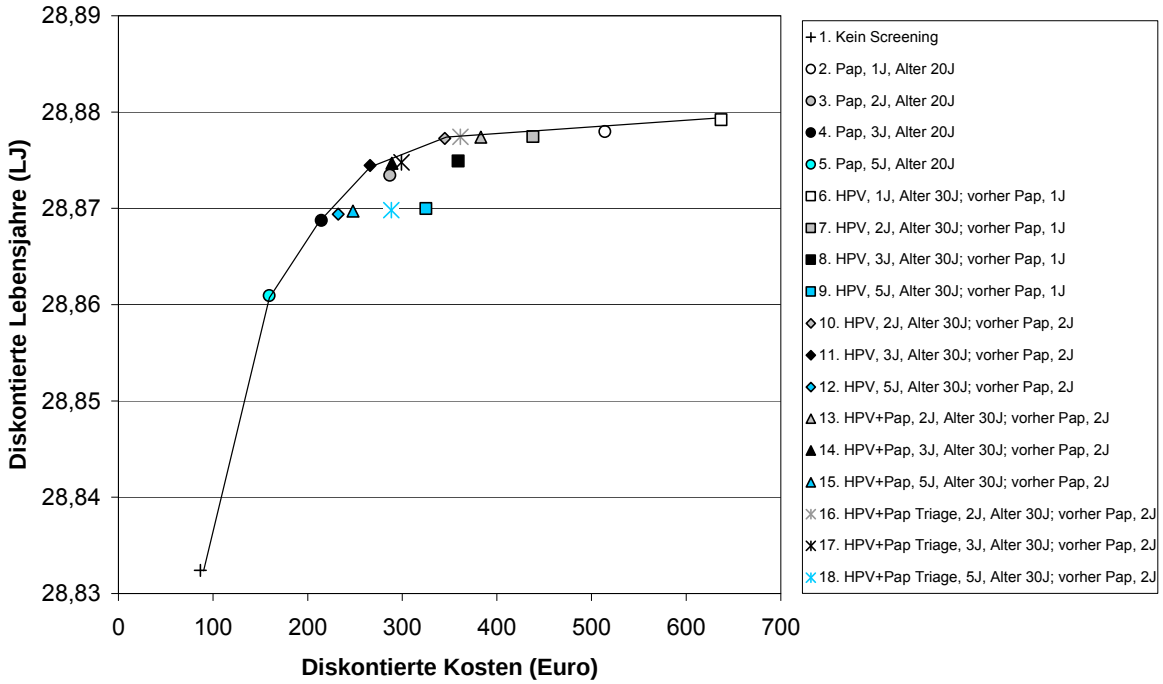
Das jährliche HPV-Screening (Strategie 6) erzielt zwar eine geringfügig höhere Effektivität als jährliches Pap-Screening, ist aber mit deutlich höheren Kosten verbunden.

Alle anderen Strategien (Pap-Screening im 2-, 3- oder 5-Jahres-Intervall, HPV-Screeningstrategien im 3- und 5-Jahres-Intervall) erzielen deutlich niedrigere Werte für die Effektivität.

Alle HPV-Screeningstrategien im 5-Jahres-Intervall sind effektiver aber deutlich teurer als Pap-Screening im 5- oder 3-Jahres-Intervall. Alle HPV-Screeningstrategien im 3-Jahres-Intervall sind effektiver als Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall und hierunter ist die Strategie 11 (HPV-Screening ab dem Alter von 30 Jahren im 3-Jahres-Intervall mit Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall im Alter zwischen 20 und 29 Jahren) diejenige, die weniger kostet als 2-Jahres-Pap-Screening.

Im Allgemeinen ist zu sehen, dass die Differenz in der Effektivität der HPV-Screeningstrategien im Vergleich zu den Pap-Screeningstrategien mit zunehmender Länge des Screeningintervalls deutlich ansteigt, d. h. mit zunehmender Screeningintervalllänge steigt der relative Gewinn an Effektivität durch den Einsatz von HPV-Screening im Vergleich zum Pap-Screening.

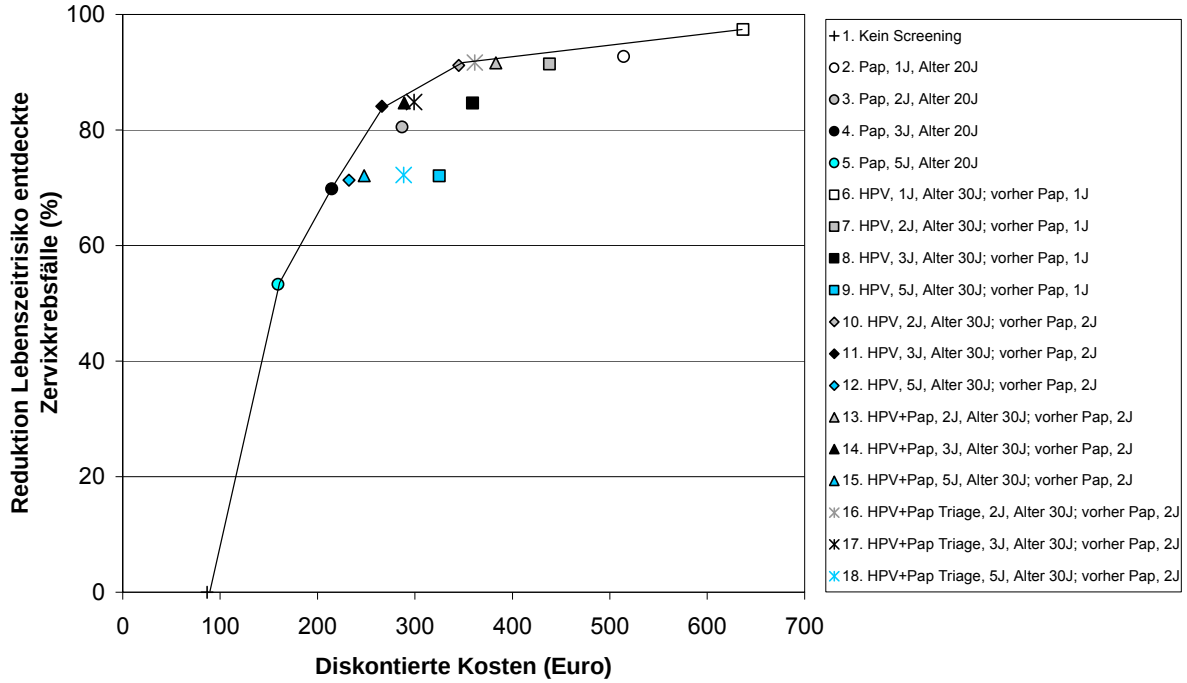
Abbildung 7: Effizienzkurvendiagramm: diskontierte Lebensjahre und diskontierte Kosten und Abbildung 8: Effizienzkurvendiagramm: Reduktion Lebenszeitrisiko entdeckter Zervixkrebsfälle und diskontierte Kosten, zeigen, dass die Kostendifferenz zwischen der HPV-Strategie mit kombiniertem HPV- und Pap-Test und der HPV-Strategie mit alleinigem HPV-Test mit zunehmender Intervalllänge geringer werden (Raute- und Dreiecksymbole rücken in horizontaler Richtung zusammen), während die Kostendifferenz zwischen der HPV-Strategie mit Pap-Triage HPV-positiver Frauen mit zunehmender Intervalllänge ansteigt (Raute- und Sternsymbole rücken in horizontaler Richtung voneinander weg). Dieses ist der Fall, weil bei der HPV-mit-Pap-Triagestrategie alle HPV-positiv aber Pap-negativ-befundeten Frauen nach einem Jahr nochmal kontrolliert werden. Bei Screeningintervallen von fünf Jahren ist kombiniertes HPV-Pap-Screening deshalb bei ähnlicher Effektivität deutlich kostengünstiger als ein Triagevorgehen bei dem die HPV-positiv und Pap-negativ-befundeten Frauen nach zwölf Monaten noch mal kontrolliert werden.



Vorher = Im Alter von 20 bis 29 Jahren.

HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr. LJ = Lebensjahr. Pap = Test nach Papanicolaou.

Abbildung 7: Effizienzkurvendiagramm: diskontierte Lebensjahre und diskontierte Kosten



Vorher = Im Alter von 20 bis 29 Jahren.

HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr. Pap = Test nach Papanicolaou.

Abbildung 8: Effizienzkurvendiagramm: Reduktion Lebenszeitrisiko entdeckter Zervixkrebsfälle und diskontierte Kosten

Tabelle 30: Basisfallanalyse: diskontierte IKEV (in Euro pro gewonnenes LJ) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte) gibt die absoluten diskontierten Kosten und Effekte (in LJ) sowie die inkrementellen diskontierten Kosten und Effekte (in gewonnenen Lebenstagen) und die diskontierten IKEV (in Euro/LJ) der nichtdominierten Screeningstrategien an. Die Effektivität wird als absolute Lebenserwartung in diskontierten LJ und als inkrementelle Lebenserwartung in diskontierten Lebenstagen im Vergleich zur nächstweniger effektiveren Strategie dargestellt. Die IKEV liegen je nach Screeningstrategie zwischen 2.600 Euro/LJ und 155.500 Euro/LJ. (Die Werte für alle Strategien, auch der dominierten und erweitert dominierten sind im Anhang in Tabelle 42: Absolute und inkrementelle diskontierte Kosten und Lebenserwartung sowie IKEV* angegeben).

Pap-Screening ab dem 20. LJ mit 5-Jahres-Screeningintervall (Strategie 5) erzielt im Vergleich zu keinem Screening eine Effektivität von etwa zehn gewonnenen diskontierten Lebenstagen (53 % Risikoreduktion für Zervixkrebs) und ein diskontiertes IKEV von 2.600 Euro/LJ. Ein Pap-Screening ab dem 20. LJ mit 3-Jahres-Screeningintervall (Strategie 4) erzielt eine Effektivität von etwa 13 gewonnenen diskontierten Lebenstagen (70 % Risikoreduktion für Zervixkrebs) bei einem diskontierten IKEV von 7.100 Euro und ein HPV-Screening ab dem 30. LJ im 3-Jahres-Intervall mit einem zweijährlichen Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 11) erzielt eine Effektivität von 15 gewonnenen diskontierten Lebenstagen (84 % Risikoreduktion für Zervixkrebs) bei einem diskontierten IKEV von 9.000 Euro/LJ. Im 2-Jahres-Screeningintervall erzielt ein HPV-Screening ab dem 30. LJ mit einem zweijährlichen Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 10) eine Effektivität von 16 gewonnenen Lebenstagen (91 % Risikoreduktion für Zervixkrebs) bei einem IKEV von 28.400 Euro/LJ. Im Vergleich zu Strategie 10 erzielt ein HPV-Screening ab dem 30. LJ mit Pap-Triage für HPV-positive Frauen und einem zweijährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 16) einen zusätzlichen Gewinn von 0,06 diskontierten Lebenstagen (92 % Risikoreduktion für Zervixkrebs) gegenüber Strategie 10 bei einem diskontierten IKEV von 93.700 Euro/LJ. Jährliches HPV-Screening ab dem 30. LJ mit einem jährlichen Pap-Screening zwischen dem 20. und 29. LJ (Strategie 6) erhöht die Effektivität auf 17 gewonnene Lebenstage (97 % Risikoreduktion für Zervixkrebs) bei einem IKEV von 155.500 Euro/LJ.

Bei den Entscheidungsträgern im deutschen Gesundheitssystem gibt es keinen offiziellen Schwellenwert für die Kosten-Effektivität einer Intervention. Übliche Werte für westliche Industrieländer liegen im Bereich zwischen 50.000 und 100.000 Euro pro gewonnenes LJ[98]. In Großbritannien verwendet das NICE einen Schwellenwert von 20.000 bis 30.000 GBP pro qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY), der in etwa 30.000 bis 44.000 Euro/QALY entspricht[65]. Die WHO empfiehlt, dass die Kosten für ein verhindertes DALY das Dreifache des pro Kopf Bruttoinlandsprodukts (BIP) nicht übersteigen sollen, das in Deutschland für 2007 29.464 Euro betrug. Dieses würde einer Zahlungsbereitschaftsgrenze von rund 88.000 Euro/DALY entsprechen. Dieser Wert wird auch häufig für die Einheit Euro/LJ oder Euro/QALY angewendet.

Unter der Annahme des WHO-Schwellenwerts würde das jährliche HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren mit jährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 6) mit 155.500 Euro/LJ als nicht kosteneffektiv eingestuft werden. Auch das HPV-Screening ab dem 30. LJ im 2-Jahres-Intervall für HPV-negative Frauen und mit Pap-Triage für HPV-positive Frauen und einem zweijährlichen Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 16) erfordert mit über 93.700 Euro/LJ eine etwas höhere Zahlungsbereitschaft und wäre deshalb noch als nicht kosteneffektiv zu bewerten.

Das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Screeningintervall und einem zweijährlichen Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren ist mit einem diskontierten IKEV von 28.400 Euro/LJ die aus gesundheitsökonomischer Perspektive optimale Strategie, da sie unter den Strategien mit einem IKEV im Bereich der angenommenen Zahlungsbereitschaft die Wirksamste ist. Diese Strategie wäre auch in einem Land mit relativ niedrigen Schwellenwerten wie Großbritannien noch als kosteneffektiv zu bewerten. Nur wenn die gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft unter einem Wert von 28.000 Euro/LJ angesiedelt wäre, müsste auf die weniger effektiven Strategien mit Screeningintervallen von drei Jahren (Strategien 11 und 4) oder fünf Jahren (Strategie 5) zurückgegriffen werden. Bei höherer Zahlungsbereitschaft im Bereich von 94.000 Euro/LJ würde auch das HPV-Screening im 2-Jahres-Intervall ab dem Alter von 30 Jahren mit Pap-Triage HPV-positiver Frauen (Strategie 16) als kosteneffektiv eingestuft und erst bei einer Zahlungsbereitschaft von 155.500 Euro/LJ auch das jährliche HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren (Strategie 6).

Jährliches Pap-Screening wird dominiert (erweiterte Dominanz), weil es gegenüber der nächstbesten Strategie auf der Effizienzkurve (Strategie 16) eine höhere Zahlungsbereitschaft erfordern würde als die effektivere Strategie 6. Im Vergleich zur Strategie 16 würde ein jährliches Pap-Screening ein diskontiertes IKEV von 278.100 Euro/LJ erzielen und wäre damit weniger kosteneffektiv als die Einführung der effektiveren Strategie 6 mit 155.500 Euro/LJ.

Tabelle 30: Basisfallanalyse: diskontierte IKEV (in Euro pro gewonnenes LJ) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte)

Strategie	Diskont. Kosten (Euro)	Inkr. diskont. Kosten (Euro)	Diskont. Effekte (LJ)	Inkr. diskont. Effekte (LT)	IKEV (Euro/LJ)
1. Kein Screening	87	-	28,832	-	
5. Pap, 5 J, Alter: 20 J	159	73	28,861	10,42	2.600
4. Pap, 3 J, Alter: 20 J	215	55	28,869	2,84	7.100
11. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	266	52	28,875	2,09	9.000
10. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	345	79	28,877	1,02	28.400
16. HPV + Pap-Triage, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	362	17	28,877	0,06	93.700
6. HPV, 1 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	637	275	28,879	0,65	155.500

* Im Alter von 20 bis 29 Jahren.

HPV = Humanes Papillomavirus. IKEV = Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis. J = Jahr. LJ = Lebensjahr. LT = Lebenstag. Pap = Test nach Papanicolaou.

Inkrementelle diskontierte Effekte sind im Vergleich zur nächstweniger effektiven Strategie dargestellt.

6.5.2 Sensitivitätsanalysen

6.5.2.1 Einweg-Sensitivitätsanalysen

6.5.2.1.1 Kosten der Krebstherapie

Die Kosten der Krebstherapie werden in einer Sensitivitätsanalyse halbiert und verdoppelt. Dabei bleibt die Rangfolge der Screeningstrategien bezüglich der Kosten-Effektivität unverändert. Die diskontierten IKEV werden bei einer Reduktion der Kosten um 50 % nur wenig erhöht (z. B. IKEV von Strategie 6: 156.000 Euro/LJ versus 155.500 Euro/LJ in der Basisfallanalyse) und bei einer Erhöhung um 100 % auch nur wenig gesenkt (z. B. IKEV von Strategie 6: 154.300 Euro/LJ). Insgesamt ergeben sich damit in dieser Sensitivitätsanalyse trotz moderater Variationen der IKEV robuste Ergebnisse bezüglich der Auswahl der optimalen Screeningstrategie(n).

6.5.2.1.2 Kosten des HPV-Tests

Die Kosten des HPV-Tests werden in einer Sensitivitätsanalyse halbiert und verdoppelt. Bei einer Reduktion der Kosten um 50 % ergeben sich im Vergleich zur Basisfallanalyse robuste Ergebnisse. Die Rangfolge der Strategien ändert sich nicht. Die IKEV werden nur geringfügig reduziert (z. B. IKEV von Strategie 6: 125.000 Euro/LJ versus 155.500 Euro/LJ in der Basisfallanalyse). Bei einer Verdopplung der Kosten für den HPV-Test ändern sich jedoch die Ergebnisse gegenüber der Basisfallanalyse. Die Strategien 10, 11 und 16 werden dominiert. Dafür werden die Strategien jährliches Pap-Screening (Strategie 2), Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall (Strategie 3), Screening mit HPV-Test in Kombination mit dem Pap-Test im 2-Jahres-Intervall (Strategie 13) und 3-Jahres-Intervall (Strategie 14) nicht mehr dominiert. Die diskontierten IKEV sind in Tabelle 31: Sensitivitätsanalyse verdoppelte Kosten des HPV-Tests, diskontierte IKEV (in Euro pro LJ) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte) dargestellt.

Bei einer Verdopplung der HPV-Testkosten wäre das Screening mit HPV-Test in Kombination mit dem Pap-Test im 2-Jahres-Intervall (Strategie 13) mit einem diskontierten IKEV von 46.800 Euro/LJ aus gesundheitsökonomischer Sicht die optimale Strategie. Bei einer höheren Zahlungsbereitschaft von 90.200 Euro/LJ wäre das jährliche Pap-Screening ebenso kosteneffektiv.

Tabelle 31: Sensitivitätsanalyse verdoppelte Kosten des HPV-Tests, diskontierte IKEV (in Euro pro LJ) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte)

Strategie	Diskontierte Kosten (Euro)	Diskontierte Effekte (LJ)	Inkrementelle diskontierte Effekte (LT)	IKEV (Euro/LJ)
1. Kein Screening	87	28,832		
5. Pap, 5 J, Alter: 20 J	162	28,861	10,42	2.600
4. Pap, 3 J, Alter: 20 J	218	28,869	2,85	7.200
3. Pap, 2 J, Alter: 20 J	292	28,873	1,72	15.700
14. HPV + Pap, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	344	28,875	0,45	41.600
13. HPV + Pap, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	470	28,877	0,99	46.800
2. Pap, 1 J, Alter: 20 J (Aktuelle Referenzstrategie)	524	28,878	0,22	90.200
6. HPV, 1.J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1.J	1099	28,879	0,45	470.300

* = Im Alter von 20 bis 29 Jahren.

HPV = Humanes Papillomavirus. IKEV = Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis. J = Jahr. LJ = Lebensjahr. LT = Lebenstag. Pap = Test nach Papanicolaou.

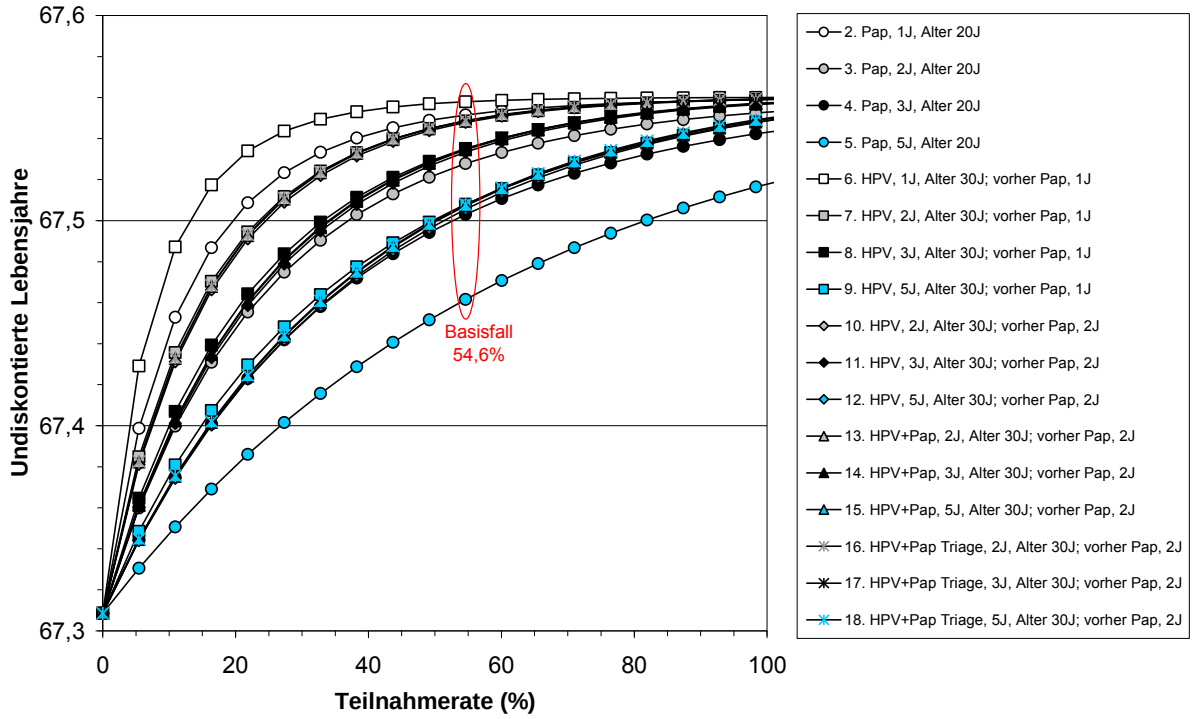
Inkrementelle diskontierte Effekte sind im Vergleich zur nächst weniger effektiven Strategie dargestellt.

6.5.2.1.3 Teilnahmerate am Screening

In Abbildung 9: Sensitivitätsanalyse: Teilnahmerate (in %) versus undiskontierte Lebenserwartung (in LJ) ist die undiskontierte Restlebenserwartung, in Abbildung 10: Sensitivitätsanalyse: Teilnahmerate (in %) versus Reduktion des Lebenszeitrisikos für das Auftreten von Zervixkrebs (in %) die Reduktion des Lebenszeitrisikos für das Auftreten eines Zervixkarzinoms der verschiedenen Strategien bei unterschiedlicher Teilnahmerate dargestellt. Diese Abbildungen zeigen, dass im Vergleich zur Basisfallanalyse (durchschnittlich 55 % Teilnahmerate) bei einer Zunahme der Teilnahmerate kaum mehr ein zusätzlicher Gewinn an Restlebenserwartung bzw. eine Risikoreduktion für das Auftreten eines Zervixkarzinoms bei jährlichem HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren mit jährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 6) zu erwarten ist und dass bei einer Teilnahmerate von über 75 % alle HPV-Screeningstrategien im 2-Jahres-Screeningintervall dieselbe Restlebenserwartung bzw. Risikoreduktion wie jährliches Pap-Screening erzielen.

Es wird auch deutlich, dass bei geringeren Teilnahmeraten (< 40 %) die jährliche HPV-Screeningstrategie einen deutlich höheren Gewinn an Effektivität im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening erzielt. Ebenso ist festzustellen, dass der Effektivitätsgewinn durch ein HPV-Screening im Vergleich zum Pap-Screening bei größeren Screeningintervallen deutlich höher ausfällt.

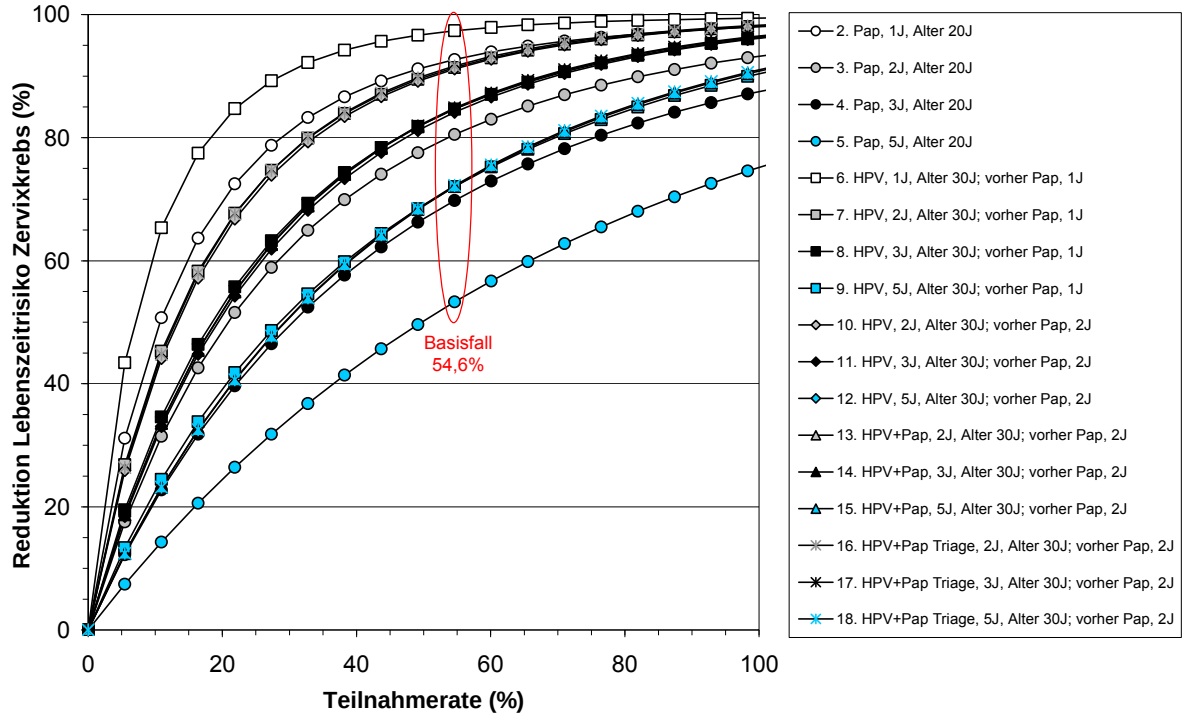
An dieser Stelle wird daran erinnert, dass bei allen Modellrechnungen von durchschnittlichen Teilnahmeraten ausgegangen wird. Real kann es sich hingegen zum Teil um Mischpopulationen aus Frauen handeln, die in unterschiedlichen Abständen zum Screening gehen. Aufgrund des nichtlinearen Zusammenhangs der Relation Teilnahmerate und Effektivität liegen die tatsächlichen durchschnittlichen Effektivitätswerte für die gesamte Population niedriger als in der Abbildung, da bei einem schlechten Teilnahmeverhalten die Effektivität stärker abfällt, als sie bei einem guten Teilnahmeverhalten ansteigt.



Vorher = Im Alter von 20 bis 29 Jahren.

HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr. LJ = Lebensjahr. Pap = Test nach Papanicolaou.

Abbildung 9: Sensitivitätsanalyse: Teilnahmerate (in %) versus undiskontierte Lebenserwartung (in LJ)

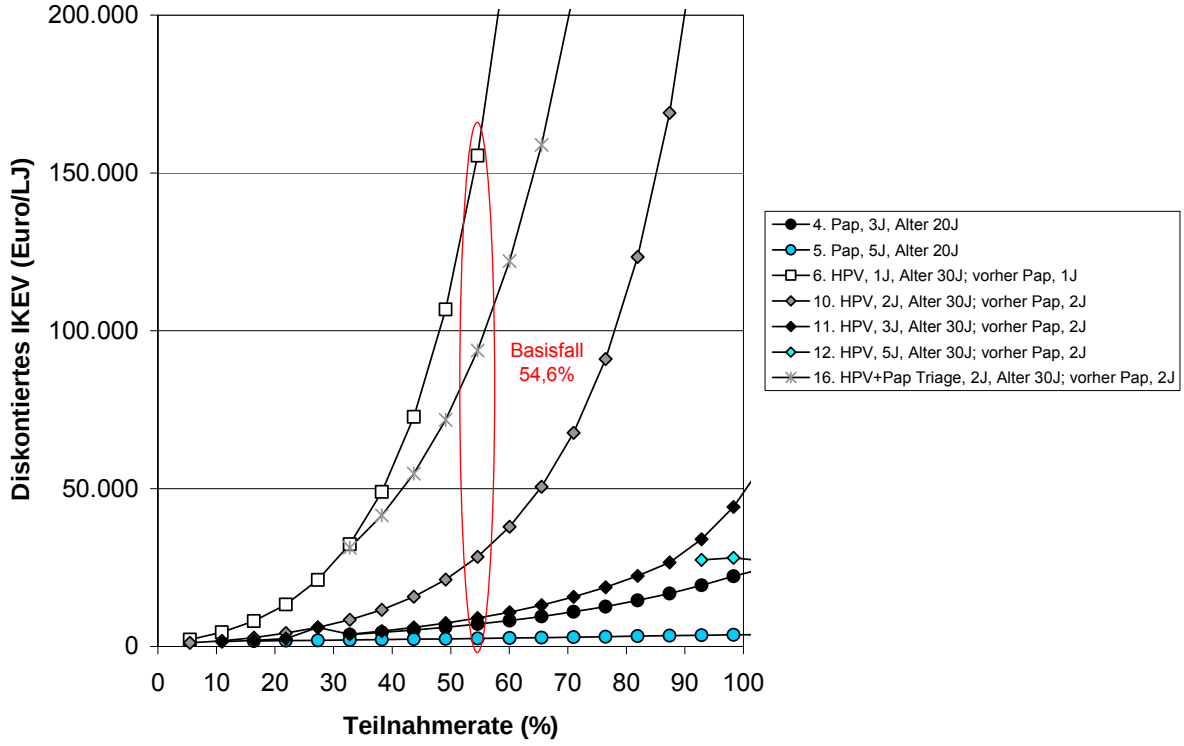


Vorher = Im Alter von 20 bis 29 Jahren.

HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr. LJ = Lebensjahr. Pap = Test nach Papanicolaou.

Abbildung 10: Sensitivitätsanalyse: Teilnahmerate (in %) versus Reduktion des Lebenszeitrisikos für das Auftreten von Zervixkrebs (in %)

Abbildung 11: Sensitivitätsanalyse: Teilnahmerate (in %) am Screening versus diskontiertes IKEV (in Euro/LJ) gibt die diskontierten IKEV der verschiedenen Strategien bei unterschiedlicher Teilnahmerate am Screening wieder. Es ist zu sehen, dass das IKEV des jährlichen HPV-Screenings ab dem Alter von 30 Jahren und mit jährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 6) bei Teilnahmeraten unter 45 % unter 90.000 Euro/LJ liegt, mit Erhöhung der Teilnahmerate jedoch zunehmend ansteigt und somit je nach Zahlungsbereitschaft weniger kosteneffektiv wird. Das IKEV des HPV-Screenings ab einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall mit Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren im 2-Jahres-Intervall (Strategie 10) erhöht sich erst bei einer Teilnahmerate von mehr als 75 % auf über 90.000 Euro/LJ und wird dann weniger kosteneffektiv. Das IKEV des HPV-Screenings ab einem Alter von 30 Jahren im 3-Jahres-Intervall mit Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren im 2-Jahres-Intervall (Strategie 11) bleibt unter 50.000 Euro/LJ auch bei einer vollständigen Teilnahmerate (100 %). Das HPV-Screening im 5-Jahres-Intervall ab 30 Jahre mit Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren im 2-Jahres-Intervall (Strategie 12) wird ab einer Teilnahmerate von über 90 % nicht mehr dominiert.



Vorher = Im Alter von 20 bis 29 Jahren.

HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr. IKEV = Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis. LJ = Lebensjahr. Pap = Test nach Papanicolaou.

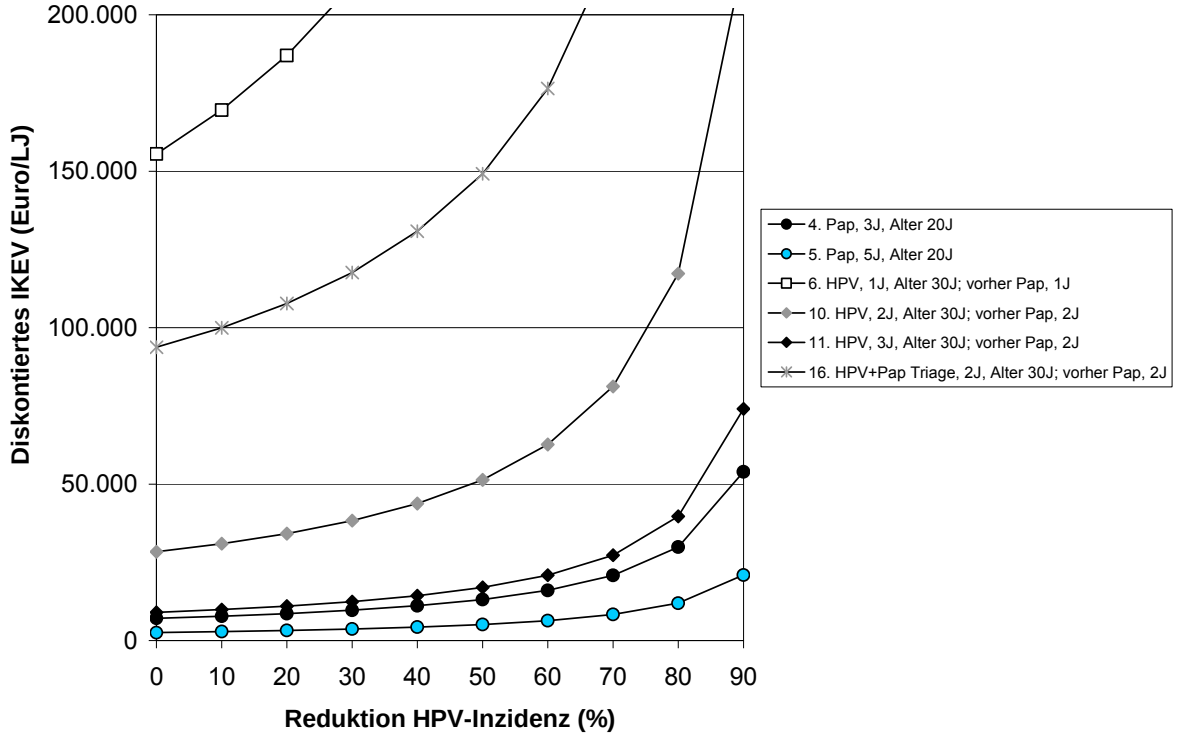
Abbildung 11: Sensitivitätsanalyse: Teilnahmerate (in %) am Screening versus diskontiertes IKEV (in Euro/LJ)

6.5.2.1.4 HPV-Inzidenz

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wird der Einfluss einer relativen Reduktion der HPV-Inzidenz untersucht, um die Kosten-Effektivität der untersuchten Screeningstrategien in HPV-geimpften Populationen einschätzen zu können. Abbildung 12: Sensitivitätsanalyse: Diskontiertes IKEV (in Euro/LJ) der Strategien bei Reduktion der HPV-Inzidenz (in %) stellt die diskontieren IKEV der verschiedenen Strategien in Abhängigkeit von einer Reduktion der HPV-Inzidenz dar.

Mit Reduktion der HPV-Inzidenz erhöht sich das diskontierte IKEV des jährlichen HPV-Screenings ab dem Alter von 30 Jahren mit jährlichem Pap-Screening zwischen 20 und 29 Jahren (Strategie 6) deutlich. Das diskontierte IKEV des HPV-Screenings ab dem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall mit Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren im 2-Jahres-Intervall (Strategie 10) bleibt unter 82.000 Euro/LJ bis zu einer Reduktion der HPV-Inzidenz um 70 %. Wird auf ein 3-Jahres-Intervall umgeschaltet, bleibt das IKEV des HPV-Screenings ab einem Alter von 30 Jahren (Strategie 11) auch bei einer 90-prozentigen Reduktion der HPV-Inzidenz noch unter 75.000 Euro/LJ. Die diskontierten IKEV der Pap-Screeningstrategien im 3- oder 5-Jahres-Intervall (Strategien 4 und 5) bleiben auch bei einer 90-prozentigen Reduktion der HPV-Inzidenz unter 55.000 Euro/LJ.

Bei einer Reduktion der HPV-Inzidenz um mehr als 70 % (z. B. durch eine effektive HPV-Impfung) kann eine Screeningintervallverlängerung auf mindestens drei Jahre effizienter sein.



Vorher = Im Alter von 20 bis 29 Jahren.

HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr. IKEV = Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis. LJ = Lebensjahr. Pap = Test nach Papanicolaou.

Abbildung 12: Sensitivitätsanalyse: Diskontiertes IKEV (in Euro/LJ) der Strategien bei Reduktion der HPV-Inzidenz (in %)

6.5.2.1.5 Alter bei Screeningbeginn

In den meisten europäischen Ländern wird der Beginn des Zervixkrebsscreenings im Alter zwischen 20 und 25 Jahren empfohlen[123]. In Deutschland wird das Zervixkrebsscreening aktuell ab einem Alter von 20 Jahren durchgeführt. In einer Sensitivitätsanalyse wird die Auswirkung der Anhebung der unteren Altersgrenze für das Screening auf die IKEV und die Effektivität untersucht.

In Tabelle 32: Sensitivitätsanalyse für das Alter bei Screeningbeginn, IKEV (in Euro pro Lebensjahr) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte) sind die diskontierten Kosten (in Euro) und Effekte (in LJ), inkrementelle diskontierte Effekte (in gewonnenen Lebenstagen) und das IKEV (in Euro/LJ) der Sensitivitätsanalyse zur Variation des Alters bei Screeningbeginn dargestellt.

Dabei blieb die Rangfolge der Screeningstrategien bezüglich der Kosten-Effektivität unverändert. Die diskontierten IKEV wurden bei einer Anhebung der unteren Altersgrenze für das Screening nur wenig gesenkt (z. B. IKEV von Strategie 6: 123.500 Euro/LJ versus 155.500 Euro/LJ in der Basisfallanalyse). Insgesamt ergeben sich damit in dieser Sensitivitätsanalyse trotz moderater Variationen der IKEV robuste Ergebnisse bezüglich der Auswahl der optimalen Screeningstrategie(n).

Unter der Annahme des von der WHO empfohlenen Schwellenwerts für die Kosten-Effektivität von rund 88.000 Euro/LJ, wäre jedoch bei einem Alter für den Screeningbeginn von 25 Jahren die Strategie 16, das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall für HPV-negative Frauen und mit Pap-Triage für HPV-positive Frauen sowie einem zweijährlichen Pap-Screening im Alter von 25 bis 29 Jahren, mit einem diskontierten IKEV von 87.200 Euro/LJ als kosteneffektiv einzuschätzen.

Einschränkend ist hier anzumerken, dass keine parallele Evaluation der Strategien mit dem Startalter für den Screeningbeginn von 20 Jahren und dieselben Strategien mit 25 Jahren durchgeführt wurde. Die IKEV der Strategien in einem solchen Szenario könnten anders ausfallen.

Tabelle 32: Sensitivitätsanalyse für das Alter bei Screeningbeginn, IKEV (in Euro pro Lebensjahr) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte)

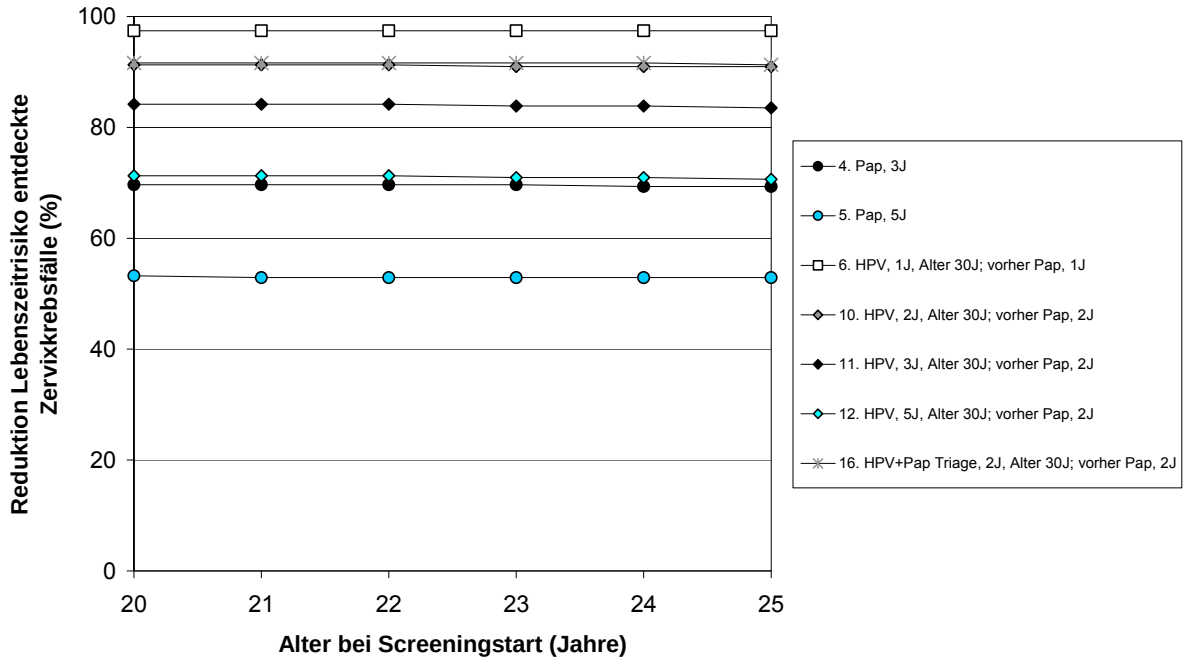
Alter bei Screening-beginn	Strategie	Diskontier-te Kosten (Euro)	Diskontier-te Effekte (LJ)	Inkrement. diskontierte Effekte (LT)	Diskontier-tes IKEV (Euro/LJ)
20	1. Kein Screening	87	28,832		
	5. Pap, 5 J, Alter: 20 J	159	28,861	10,42	2.600
Basisfall	4. Pap, 3 J, Alter: 20 J	215	28,869	2,84	7.100
	11. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	266	28,874	2,09	9.000
	10. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	345	28,877	1,02	28.400
	16. HPV + Pap-Triage, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	362	28,877	0,06	93.700
	6. HPV, 1 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	637	28,879	0,65	155.500
21	1. Kein Screening	87	28,832		
	5. Pap, 5 J, Alter: 20 J	156	28,861	10,49	2.400
	4. Pap, 3 J, Alter: 20 J	207	28,869	2,78	6.800
	11. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	279	28,875	2,22	11.800
	10. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	332	28,877	0,88	22.000
	16. HPV + Pap-Triage, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	347	28,877	0,06	87.600
	6. HPV, 1 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	616	28,879	0,66	149.300
22	1. Kein Screening	87	28,832		
	5. Pap, 5 J, Alter: 20 J	152	28,861	10,54	2.300
	12. HPV, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	203	28,869	2,98	6.300
	11. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	252	28,875	1,87	9.600
	10. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	324	28,877	0,98	26.700
	16. HPV + Pap-Triage, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	340	28,877	0,06	93.400
	6. HPV, 1 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	595	28,879	0,65	143.000
23	1. Kein Screening	87	28,832		
	5. Pap, 5 J, Alter: 20 J	148	28,861	10,56	2.100
	12. HPV, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	198	28,870	2,99	6.100
	11. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	243	28,875	1,82	9.000
	10. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	311	28,877	0,97	25.500
	16. HPV + Pap-Triage, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	326	28,877	0,07	87.200
	6. HPV, 1 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	575	28,879	0,67	136.500
24	1. Kein Screening	87	28,832		
	5. Pap, 5 J, Alter: 20 J	144	28,861	10,56	2.000
	12.HPV, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	176	28,869	2,78	4.200
	11. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	239	28,875	2,08	11.200
	10. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	303	28,877	0,93	25.200
	16. HPV + Pap-Triage, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	320	28,877	0,06	92.700
	6. HPV, 1 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	555	28,879	0,66	130.100
25	1. Kein Screening	87	28,832		
	5. Pap, 5 J, Alter: 20 J	138	28,861	10,32	1.800
	4. Pap, 3 J, Alter: 20 J	180	28,868	2,83	5.400
	11. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	230	28,875	2,21	8.300
	10. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	290	28,877	0,94	23.400
	16. HPV + Pap-Triage, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	306	28,877	0,07	86.300
	6. HPV, 1 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	536	28,879	0,68	123.500

* Im Alter von 25 bis 29 Jahren.

HPV = Humanes Papillomavirus. IKEV = Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis. J = Jahr. LJ = Lebensjahr. LT = Lebenstag. Pap = Test nach Papanicolaou.

Inkrementelle diskontierte Effekte sind im Vergleich zur nächst weniger effektiven Strategie dargestellt.

Abbildung 13: Sensitivitätsanalyse für Alter bei Screeningbeginn, Reduktion des Risikos für entdeckte Zervixkrebsfälle (%) zeigt die Reduktion des Zervixkrebsrisikos in Abhängigkeit zur Variation der Altersgrenze für den Screeningbeginn. Es zeigt sich, dass bei einer Anhebung der Altersgrenze für den Screeningbeginn von 20 auf 25 Jahre kaum ein Effektivitätsverlust bei den verschiedenen Screeningstrategien stattfindet. Der Effektivitätsverlust bezüglich der Reduktion des Zervixkrebsrisikos liegt insgesamt bei 0,1 % bis 0,3 %.



Vorher = Im Alter von 25 bis 29 Jahren.

HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr. IKEV = Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis. Pap = Test nach Papanicolaou.

Abbildung 13: Sensitivitätsanalyse für Alter bei Screeningbeginn, Reduktion des Risikos für entdeckte Zervixkrebsfälle (%)

6.5.2.1.6 Alter bei Screeningende

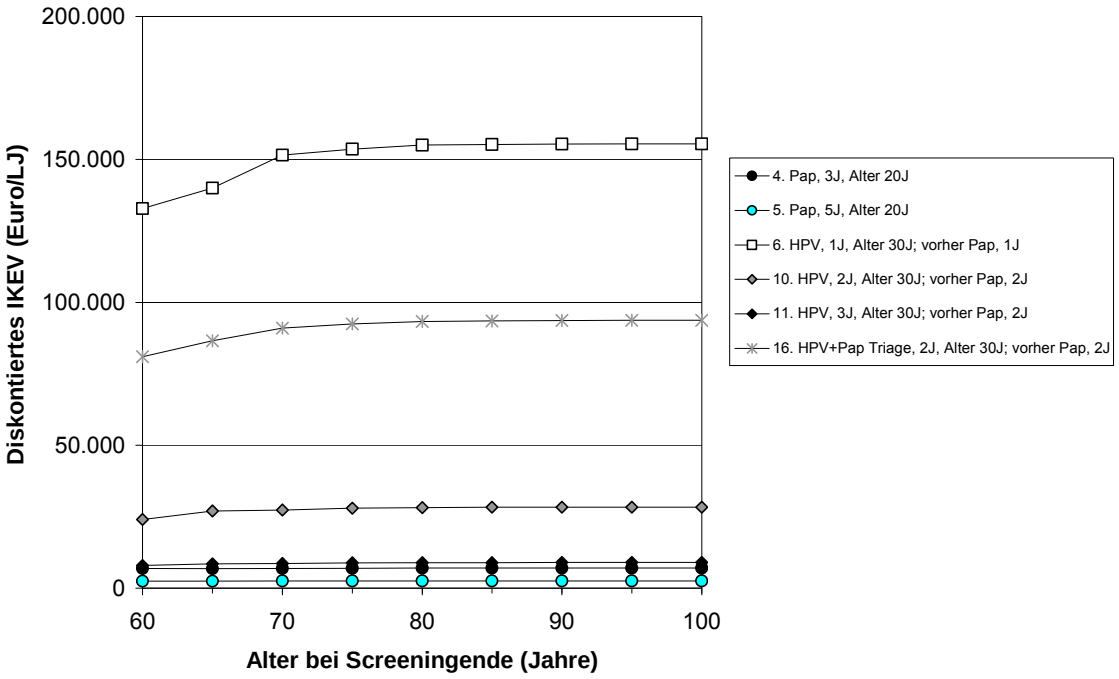
In einer Sensitivitätsanalyse wird die Altersgrenze für das Ende des Zervixkrebsscreenings von „Keine Altersgrenze“ im Basisfall bis auf 60 Jahre heruntergesetzt. In einigen europäischen Ländern wird eine Altersgrenze für das Screening zwischen 60 und 65 Jahre praktiziert[123].

Da das Risiko, an Zervixkrebs zu erkranken, für eine Frau, die regelmäßig gescreent wurde, im höheren Alter (ab 65 Jahre) vergleichsweise gering ist, könnten durch eine Beendigung des Screenings bei höheren Altersgruppen Screeningkosten eingespart werden. Allerdings ist das Einsparpotenzial nur bei häufigem Screening, also bei einem 1-Jahres-Screeningintervall hoch, da hier viele Screeningrunden eingespart werden können, während bei einem 5-Jahres-Screeningintervall nur wenige Screeningrunden (bis zum Tod) eingespart werden.

Entsprechend robust sind die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse ausgefallen (siehe Abbildung 14: Sensitivitätsanalyse für die obere Altersgrenze des Zervixkrebsscreenings, diskontierte inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse (in Euro pro Lebensjahr) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte)). Das IKEV ändert sich lediglich für die Strategie des HPV-Screenings ab einem Alter von 30 Jahren im 1-Jahres-Intervall mit Pap-Screening im 1-Jahres-Intervall im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 6) von 155.000 Euro/LJ in der Basisfallanalyse ohne Altersgrenze auf 132.800 Euro/LJ bei einer Altersgrenze von 60 Jahren für das Screening.

Unter der Annahme des WHO-Schwellenwerts für die Kosten-Effektivität von rund 88.000 Euro/LJ, wäre jedoch bei einem Alter für das Screeningende von 65 Jahren die Strategie 16, das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall für HPV-negative Frauen und mit Pap-

Triage für HPV-positive Frauen sowie einem zweijährlichen Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren, mit einem diskontierten IKEV von 86.600 Euro/LJ als kosteneffektiv einzuschätzen.



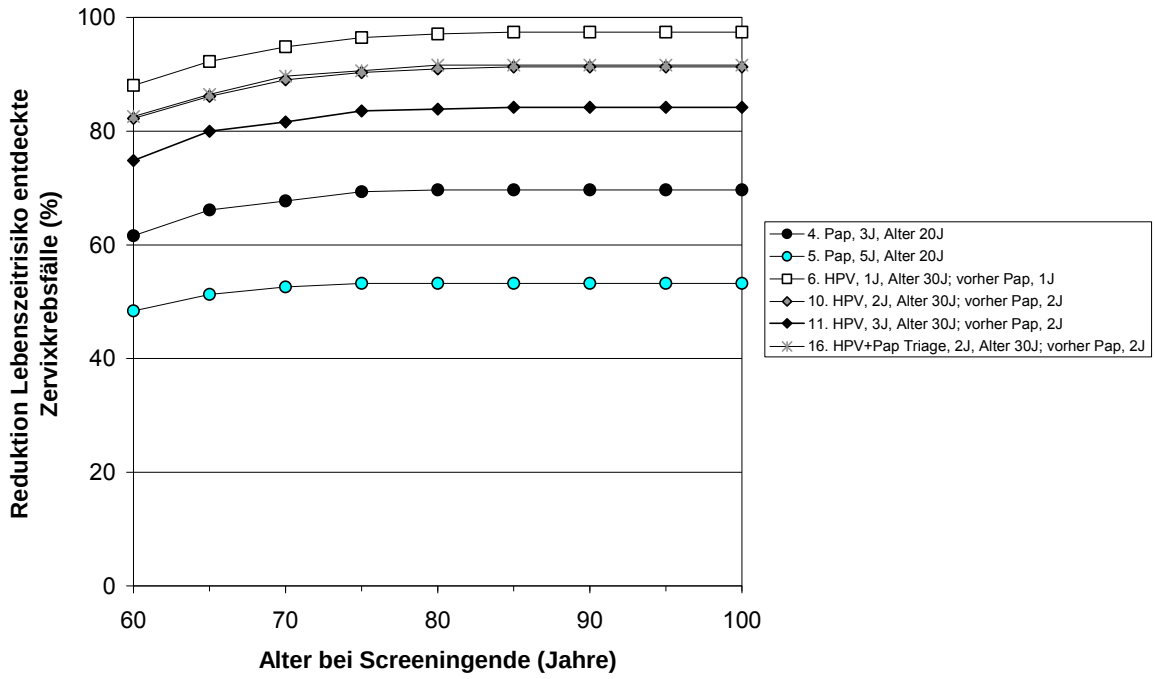
Vorher = Im Alter von 20 bis 29 Jahren.

HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr. IKEV = Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis. Pap = Test nach Papanicolaou.

Abbildung 14: Sensitivitätsanalyse für die obere Altersgrenze des Zervixkrebsscreenings, diskontierte inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse (in Euro pro Lebensjahr) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte)

Abbildung 15: Sensitivitätsanalyse für die obere Altersgrenze des Zervixkrebsscreenings, Reduktion des Risikos für entdeckte Zervixkrebsfälle (%) zeigt die Reduktion des Zervixkrebsrisikos in Abhängigkeit zur Veränderung der Altersgrenze für das Screeningende. Der Effektivitätsverlust bezüglich der Reduktion des Zervixkrebsrisikos liegt bei einer Altersgrenze von 60 Jahren insgesamt zwischen 4,8 % und 9,4 %, bei 65 Jahren zwischen 1,9 % und 5,2 % und bei einem Alter von 70 Jahren zwischen 0,6 % und 2,6 %. Bei einer Altersgrenze von 75 Jahren ist der Effektivitätsverlust unter 1 %.

Mit zunehmendem Alter sinken jedoch auch die durchschnittlichen Teilnahmeraten am Screening. So beträgt die durchschnittliche Teilnahmerate bei 60- bis 64-Jährigen 44 %, bei 75- bis 79-Jährigen 19 % (siehe Tabelle 19: Altersspezifische durchschnittliche Teilnahmerate an der Früherkennung zum Zervixkarzinom55), d. h. auch in der Basisfallanalyse ohne obere Altersgrenze für das Screeningende nehmen die meisten Frauen über 75 Jahre nicht mehr am Screening teil.



Vorher = Im Alter von 20 bis 29 Jahren.

HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr. IKEV = Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis. Pap = Test nach Papanicolaou.

Abbildung 15: Sensitivitätsanalyse für die obere Altersgrenze des Zervixkrebsscreenings, Reduktion des Risikos für entdeckte Zervixkrebsfälle (%)

6.5.2.1.7 Jährliche Diskontrate

In einer Sensitivitätsanalyse zur Diskontierung wird die jährliche Diskontrate zwischen 0 und 10 % variiert. Eine Diskontrate von 3 % (Basisfallannahme) wird im derzeit vorgelegten Entwurf zu den Methoden der Kosten-Nutzen-Bewertung des IQWiG Version 2.0. empfohlen. Im Hannoveraner Konsens, der Empfehlungen deutscher Gesundheitsökonomen zu gesundheitsökonomischen Evaluationen abgibt, werden 5 % für die Diskontierung in der Basisanalyse vorgeschlagen[54, 127].

Tabelle 33: Sensitivitätsanalyse variierte Diskontrate IKEV (in Euro pro LJ) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte) gibt die Ergebnisse für die diskontierten IKEV sowie für die diskontierten Kosten, diskontierten Effekte (in LJ) und die inkrementellen Effekte (in Lebenstagen) der verschiedenen nichtdominierten Screeningstrategien für jährliche Diskontraten von 0 %, 3 %, 5 % und 10 % an.

Mit zunehmender Diskontrate steigen die diskontierten IKEV der Strategien stark an. Das IKEV der Strategie 10 (HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall mit Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren im 2-Jahres-Intervall) steigt von 28.400 Euro/LJ in der Basisfallanalyse mit 3 % jährlicher Diskontrate auf 158.300 Euro/LJ bei 10 % Diskontrate an. Eine Reduktion der Diskontrate verringert die diskontierten IKEV. Das IKEV der Strategie 10 sinkt von 28.400 Euro/LJ in der Basisfallanalyse mit 3 % jährlicher Diskontrate auf 12.500 Euro/LJ ohne Diskontierung.

Die Strategie 10 bleibt bis zu einer Erhöhung der jährlichen Diskontrate auf 7 % mit einem IKEV von 79.200 Euro/LJ die kosteneffektivste Strategie. Bei höheren Diskontraten wäre dieselbe Strategie im 3-Jahres-Intervall (IKEV 48.900 Euro/LJ bei 8 % bis 91.200 Euro/LJ bei 10 % Diskontrate) kosteneffektiver.

Tabelle 33: Sensitivitätsanalyse variierte Diskontrate IKEV (in Euro pro LJ) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte)

Diskont-rate	Strategie	Diskon-tierte Kosten (Euro)	Diskon-tierte Effekte (LJ)	Inkr. dis-kon-tierte Effekte (LT)	IKEV (Euro/LJ)
0 %	1. Kein Screening	339	67,309		
	5. Pap, 5 J, Alter: 20 J	396	67,462	55,87	380
	12. HPV, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	487	67,506	16,06	2.100
	11. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	578	67,533	10,16	3.300
	10. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	759	67,548	5,28	12.500
	16. HPV + Pap-Triage, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	800	67,549	0,33	44.500
	6. HPV, 1 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	1394	67,558	3,34	64.900
3 %	1. Kein Screening	87	28,832		
Basisfall	5. Pap, 5 J, Alter: 20 J	159	28,861	10,42	2.600
	4. Pap, 3 J, Alter: 20 J	215	28,869	2,84	7.100
	11. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	266	28,874	2,09	9.000
	10. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	345	28,877	1,02	28.400
	16. HPV + Pap-Triage, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	362	28,877	0,06	93.700
	6. HPV, 1 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	637	28,879	0,65	155.500
5 %	1. Kein Screening	38	19,520		
	5. Pap, 5 J, Alter: 20 J	101	19,530	3,72	6.200
	4. Pap, 3 J, Alter: 20 J	141	19,533	1,02	14.300
	11. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	179	19,535	0,75	18.100
	10. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	228	19,536	0,37	48.000
	16. HPV + Pap-Triage, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	238	19,536	0,02	152.200
	6. HPV, 1 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	420	19,537	0,24	278.000
10 %	1. Kein Screening	7	10,438		
	5. Pap, 5 J, Alter: 20 J	46	10,439	0,38	37.600
	4. Pap, 3 J, Alter: 20 J	66	10,439	0,11	70.000
	11. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	86	10,439	0,08	91.200
	10. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	103	10,439	0,04	158.300
	16. HPV + Pap-Triage, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	107	10,439	0,00	465.000
	6. HPV, 1 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	190	10,439	0,03	1.075.400

* Im Alter von 20 bis 29 Jahren.

HPV = Humanes Papillomavirus. IKEV = Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis. J = Jahr. LJ = Lebensjahr. LT = Lebenstag. Pap = Test nach Papanicolaou.

Inkrementelle diskontierte Effekte sind im Vergleich zur nächst weniger effektiven Strategie dargestellt.

6.5.2.2 Mehrweg-Sensitivitätsanalysen

6.5.2.2.1 Sensitivität und Spezifität des HPV-Tests

In einer Sensitivitätsanalyse zur Testgüte des HPV-Tests werden simultan die Sensitivität und Spezifität jeweils auf den unteren und oberen Wert des 95 %-KI verringert und erhöht. Dabei verändern sich die IKEV nur geringfügig. Die Strategie 10 bleibt bei IKEV von 27.700 bis 28.800 Euro/LJ kosteneffektiv. Die Strategie 16 ist mit einem IKEV von 76.800 Euro/LJ bei einer Reduktion der Testgüte des HPV-Tests auf das untere 95 %-KI als kosteneffektiv einzuschätzen, wenn ein Schwellenwert von 88.000 Euro/LJ für die Kosten-Effektivität angenommen wird (siehe Tabelle 34: Sensitivitätsanalyse variierte Testgütekriterien des HPV-Tests: diskontierte IKEV (in Euro pro LJ) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte)).

Tabelle 34: Sensitivitätsanalyse variierte Testgütekriterien des HPV-Tests: diskontierte IKEV (in Euro pro LJ) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte)

Strategie	IKEV (Euro/LJ)		
	Unteres 95 % KI	Basisfall	Oberes 95 % KI
1. Kein Screening	---	---	---
5. Pap, 5 J, Alter: 20 J	2.570	2.550	2.540
4. Pap, 3 J, Alter: 20 J	7.040	7.060	7.070
11. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	9.600	8.970	8.380
10. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	27.680	28.350	28.810
16. HPV + Pap-Triage, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	76.840	93.710	101.630
6. HPV, 1 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	151.270	155.460	160.060

* Im Alter von 20 bis 29 Jahren.

HPV = Humanes Papillomavirus. IKEV = Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis. J = Jahr. KI = Konfidenzintervall. LJ = Lebensjahr. LT = Lebenstag. Pap = Test nach Papanicolaou.

6.5.2.2.2 Sensitivität und Spezifität des Pap-Tests

In einer Sensitivitätsanalyse zur Testgüte des Pap-Tests werden simultan die Sensitivität und Spezifität jeweils auf den unteren und oberen Wert des 95 %-KI verringert und erhöht. Dabei zeigen sich gegenüber der Basisfallanalyse robuste Ergebnisse mit der Ausnahme, dass die Strategie 4 bei der Verringerung der Sensitivität und Spezifität dominiert wird (siehe Tabelle 35: Sensitivitätsanalyse variierte Testgütekriterien des Pap-Tests: diskontierte IKEV (in Euro pro LJ) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte)).

Tabelle 35: Sensitivitätsanalyse variierte Testgütekriterien des Pap-Tests: diskontierte IKEV (in Euro pro LJ) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte)

Strategie	IKEV (Euro/LJ)		
	Unteres 95 % KI	Basisfall	Oberes 95 % KI
1. Kein Screening	---	---	---
5. Pap, 5 J, Alter: 20 J	2.860	2.550	2.320
4. Pap, 3 J, Alter: 20 J	dominiert	7.060	7.240
11. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	6.800	8.970	12.100
10. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	27.860	28.350	28.780
16. HPV + Pap-Triage, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	101.400	93.710	87.600
6. HPV, 1 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	152.630	155.460	158.150

* Im Alter von 20 bis 29 Jahren.

HPV = Humanes Papillomavirus. IKEV = Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis. KI = Konfidenzintervall. J = Jahr. LJ = Lebensjahr. LT = Lebenstag. Pap = Test nach Papanicolaou.

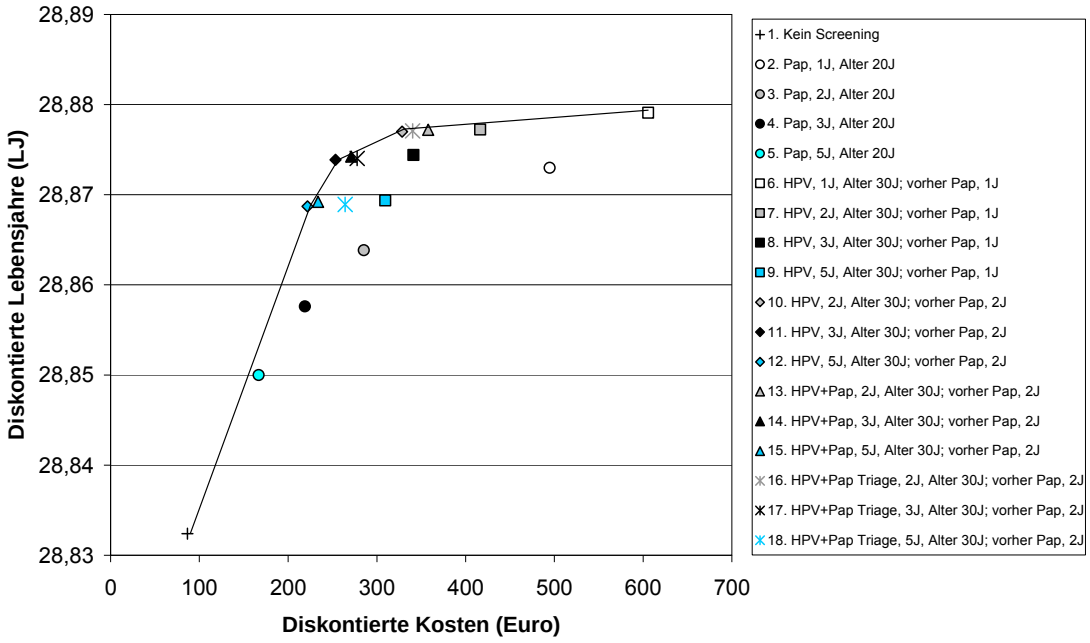
6.5.2.3 Szenarioanalyse: Sensitivitäten und Spezifitäten von Pap- und HPV-Test aus einer deutschen Screeningstudie

Während in der Basisfallanalyse die Werte für Sensitivität und Spezifität der Tests aus Metaanalysen internationaler Studien stammen, werden in einer Szenarioanalyse die Daten aus einer deutschen Studie[87] eingesetzt. In dieser deutschen Studie wird – wie in einer weiteren von dieser unabhängigen deutschen Studie[97] – eine sehr geringe Sensitivität für den Pap-Test berichtet, während die Sensitivität und Spezifität des HPV-Tests den Werten in der Metaanalyse ähnelten. Hierdurch ist eine höhere relative Sensitivitätserhöhung im Vergleich HPV- versus Pap-Test gegeben.

In dieser Szenarioanalyse werden folgende Daten zur Sensitivität und Spezifität eingesetzt: Sensitivität des Pap-Tests 42 % (CIN 1) bis 46 % (CIN 3 und höher), Sensitivität des HPV-Tests 81 % (CIN 1) bis 97 % (CIN 3 und höher), Spezifität des Pap-Tests 98 %, Spezifität des HPV-Tests 95 %.

Abbildung 16: Effizienzkurvendiagramm für die Szenarioanalyse mit Testgütekriterien für HPV- bzw. Pap-Test aus einer deutschen Screeningstudie[87]: Diskontierte Lebensjahre und diskontierte Kosten und Abbildung 17: Effizienzkurvendiagramm für die Szenarioanalyse mit Testgütekriterien für HPV- bzw. Pap-Test aus einer deutschen Screeningstudie[87]: Reduktion des Lebenszeitrisikos für entdeckte Zervixkrebsfälle und diskontierte Kosten zeigen die Effizienzkurvendiagramme für die verschiedenen

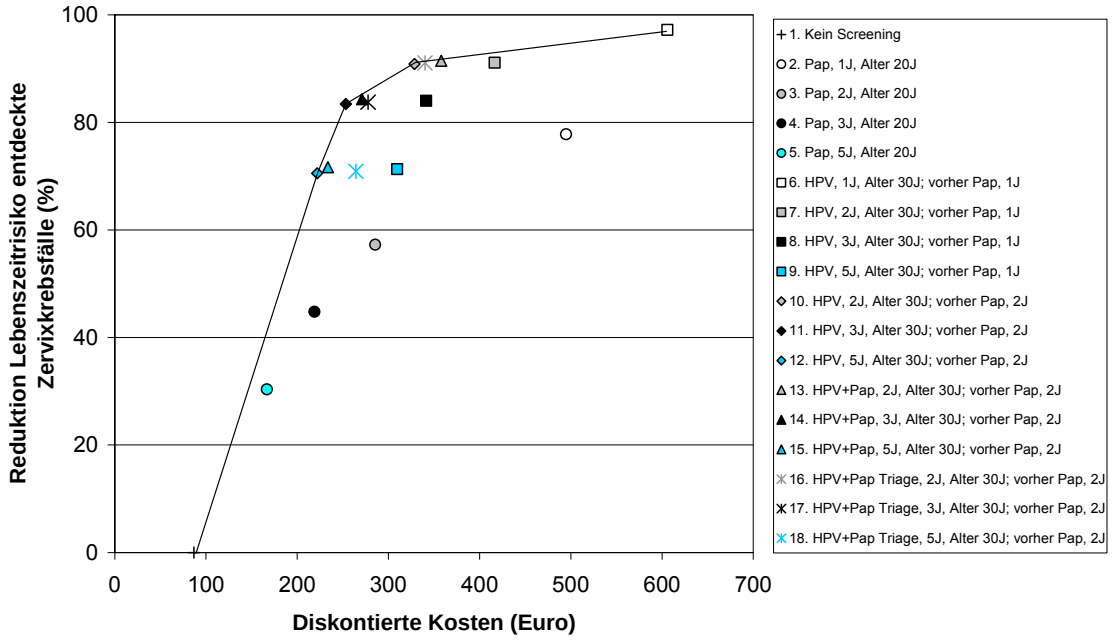
Screeningstrategien unter den in dieser Sensitivitätsanalyse gemachten Annahmen für die Sensitivitäten und Spezifitäten der Tests.



Vorher = Im Alter von 20 bis 29 Jahren.

HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr. Pap = Test nach Papanicolaou.

Abbildung 16: Effizienzkurvendiagramm für die Szenarioanalyse mit Testgütekriterien für HPV- bzw. Pap-Test aus einer deutschen Screeningstudie[87]: Diskontierte Lebensjahre und diskontierte Kosten



Vorher = Im Alter von 20 bis 29 Jahren.

HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr. Pap = Test nach Papanicolaou.

Abbildung 17: Effizienzkurvendiagramm für die Szenarioanalyse mit Testgütekriterien für HPV- bzw. Pap-Test aus einer deutschen Screeningstudie[87]: Reduktion des Lebenszeitrisikos für entdeckte Zervixkrebsfälle und diskontierte Kosten

Die Abbildungen zeigen, dass alle HPV-Strategien im 1-, 2- und 3-Jahres-Screeningintervall effektiver sind als jährliches Pap-Screening (Reduktion des Zervixkrebsrisikos um 97 %, 91 % und 83 % versus 78 %), wobei alle HPV-Screeningstrategien im 2- und 3-Jahres-Intervall auch kostengünstiger sind als jährliches Pap-Screening. Im Vergleich dazu ist in der Basisfallanalyse nur das jährliche HPV-Screening effektiver als das jährliche Pap-Screening. In dieser Sensitivitätsanalyse werden im Unterschied zum Basisfall alle Pap-Screeningstrategien dominiert.

In Tabelle 36: Szenarioanalyse mit Testgütekriterien für HPV- bzw. Pap-Test aus einer deutschen Screeningstudie[87]: diskontierte IKEV (in Euro pro LJ) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte) sind die diskontierten IKEV, die absoluten diskontierten Kosten und Effekte sowie die inkrementellen Effekte (in gewonnenen Lebenstagen) für die nichtdominierten Strategien aufgeführt.

Die Strategie 10, das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall mit einem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren im 2-Jahres-Intervall, ist mit einem IKEV von 24.200 Euro/LJ (91-prozentige Reduktion des Zervixkrebsrisikos) bei der angenommenen Zahlungsbereitschaft die optimale Screeningstrategie. Bei einer geringeren Zahlungsbereitschaft würde dieselbe Strategie im 3-Jahres-Intervall mit einem IKEV von 5.200 Euro/LJ (83 % Reduktion Zervixkrebsrisiko) oder im 5-Jahres-Intervall mit einem IKEV von 3.500 Euro/LJ (71-prozentige Reduktion des Zervixkrebsrisikos) kosteneffektiv einsetzbar sein.

Tabelle 36: Szenarioanalyse mit Testgütekriterien für HPV- bzw. Pap-Test aus einer deutschen Screeningstudie[87]: diskontierte IKEV (in Euro pro LJ) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte)

Strategie	Diskontierte Kosten (Euro)	Diskontierte Effekte (LJ)	Inkrementelle diskontierte Effekte (LT)	IKEV (Euro/LJ)
1. Kein Screening	87	28,832	---	---
12. HPV, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	222	28,869	13,25	3.700
11. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	253	28,874	1,88	6.100
10. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	329	28,877	1,14	24.200
16. HPV + Pap-Triage, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	340	28,877	0,03	124.900
6. HPV, 1 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	606	28,879	0,73	132.600

* Im Alter von 20 bis 29 Jahren.

HPV = Humanes Papillomavirus. IKEV = Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis. J = Jahr. LJ = Lebensjahr. LT = Lebenstag. Pap = Test nach Papanicolaou.

Inkrementelle diskontierte Effekte sind im Vergleich zur nächst weniger effektiven Strategie dargestellt.

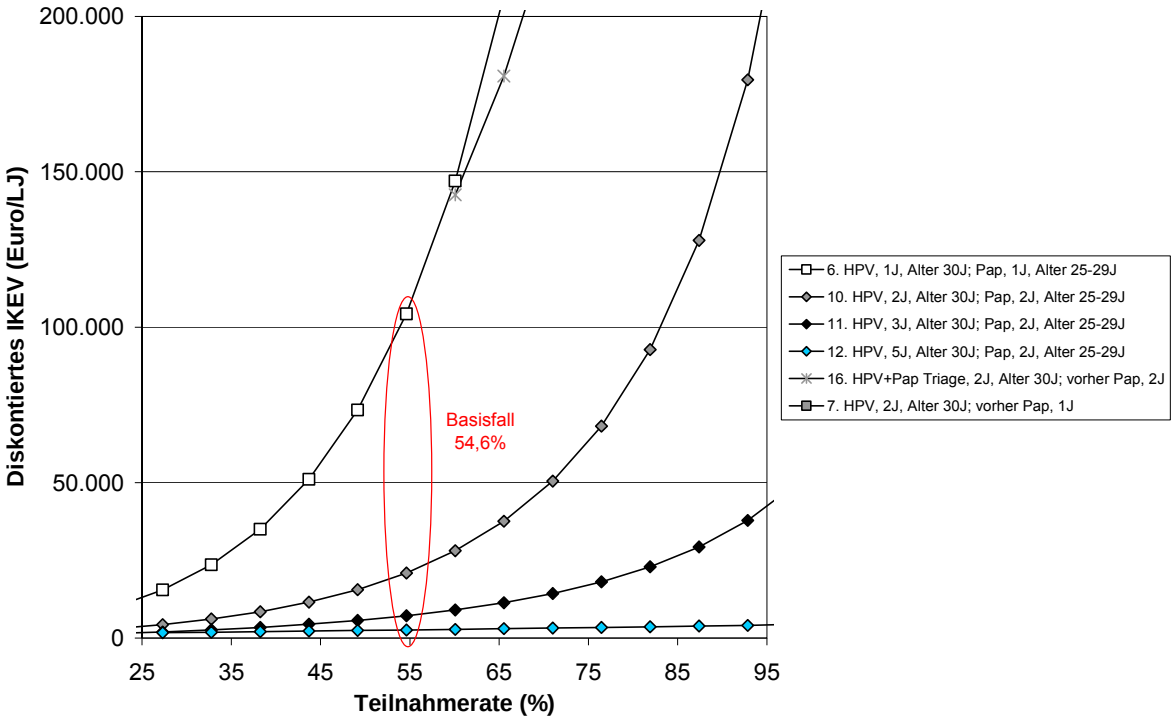
6.5.2.4 Szenarioanalyse: Sensitivitäten und Spezifitäten von Pap- und HPV-Test aus einer deutschen Screeningstudie, Alter bei Screeningbeginn 25 Jahre, Variation der Teilnahmerate

In einer weiteren Szenarioanalyse wird zusätzlich das Alter für den Screeningbeginn auf 25 Jahre bei allen Strategien erhöht und die Teilnahmerate variiert. Die Sensitivitäten und Spezifitäten der Screeningtests sind wie oben aus der deutschen Screeningstudie von Petry et al.[87].

Abbildung 18: Sensitivitätsanalyse für die Teilnahmerate, Szenarioanalyse mit dem Alter bei Screeningbeginn von 25 Jahren, Testgütekriterien für HPV- bzw. Pap-Test aus einer deutschen Screeningstudie[87] zeigt die IKEV (Euro/LJ) der nichtdominierten Strategien in Abhängigkeit von der Teilnahmerate (%). Die Ergebnisse dieser zugunsten der HPV-Screeningstrategien durchgeführten Szenario-Sensitivitätsanalyse sind ähnlich wie in den Einweg-Sensitivitätsanalysen zur unteren Altersgrenze und Teilnahmerate beim Basisfallmodell.

Bei einer Anhebung des Alters für den Screeningbeginn auf 25 Jahre und gleichbleibender Teilnahmerate wird die Screeningstrategie 10 (HPV-Screening im Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall und Pap-Screening im Alter von 25 bis 29 Jahren im 2-Jahres-Intervall) mit einem IKEV von 21.000 Euro/LJ die optimale Strategie. Bei einer Reduktion der Teilnahmerate unter 50 % würde die Strategie 6 (jährliches HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren und jährlichem Pap-Screening im Alter von 25 bis 29 Jahren) mit einem IKEV von 73.400 Euro/LJ bevorzugt. Bei hohen Teilnahmeraten über

80 % wäre das HPV-Screening ab 30 Jahren im 3-Jahres-Intervall mit Pap-Screening im Alter von 25 bis 29 Jahren im 2-Jahres-Intervall (Strategie 11) die optimale Strategie.



HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr. Pap = Test nach Papanicolaou.

Abbildung 18: Sensitivitätsanalyse für die Teilnahmerate, Szenarioanalyse mit dem Alter bei Screening-beginn von 25 Jahren, Testgütekriterien für HPV- bzw. Pap-Test aus einer deutschen Screeningstudie[87]

6.5.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen

Zusammenfassend sind die Ergebnisse in den Sensitivitätsanalysen für die meisten Parameter robust. Modellparameter mit starkem Einfluss auf die Modellergebnisse sind die Testkosten, die Sensitivität des Pap-Tests oder die relative Sensitivitätserhöhung durch den HPV-Test im Vergleich zum Pap-Test und die Teilnahmerate am Screening sowie das Alter bei Screeningbeginn, die HPV-Inzidenz und die jährliche Diskontrate. Auch das Alter bei Screeningbeginn hatte einen Einfluss auf die Analyseergebnisse.

Testkosten: Bei einer Verdopplung der HPV-Testkosten wäre das Screening mit HPV-Test in Kombination mit dem Pap-Test im 2-Jahres-Intervall mit einem diskontierten IKEV von 46.800 Euro/LJ die optimale Strategie. Bei einer höheren Zahlungsbereitschaft von 90.200 Euro/LJ wäre das jährliche Pap-Screening ebenso kosteneffektiv einsetzbar.

Teilnahmerate: Bei niedrigen Teilnahmeraten unter 45 % wird das jährliche HPV-Screening ab dem Alter von 30 Jahren mit jährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 6) kosteneffektiv. Die IKEV von Strategie 10 (HPV-Screening ab dem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall mit zweijährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren) erhöht sich erst bei einer Teilnahmerate von mehr als 75 % auf über 90.000 Euro/LJ. Bei höheren Teilnahmeraten ist dasselbe HPV-Screening im 3-Jahres-Intervall die kosteneffektivere Strategie.

Relative Sensitivitätserhöhung durch den HPV-Test: Bei höherer relativer Sensitivitätserhöhung durch den HPV-Test im Vergleich zum Pap-Test sind alle HPV-Strategien im 1-, 2- und 3-Jahres-Screeningintervall effektiver als jährliches Pap-Screening (Reduktion des Zervixkrebsrisikos um 97 %, 91 % und 84 % versus 78 %). Alle Pap-Strategien werden dominiert. Das HPV-Screening ab 30 Jahre im 2-Jahres-Intervall bleibt jedoch mit einem IKEV von 24.200 Euro/LJ die kosteneffektivste Strategie. Bei einer niedrigeren relativen Sensitivitätserhöhung durch den HPV-Test im Vergleich zum Pap-Test

ist das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren mit Pap-Triage HPV-positiver Frauen mit einem IKEV unter 88.000 Euro/LJ kosteneffektiv einzuschätzen.

Reduktion der HPV-Inzidenz: Das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall und vorherigem Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall bleibt über einen weiten Bereich bei einer Reduktion der HPV-Inzidenz die bevorzugte Screeningstrategie. Bei einer Reduktion der HPV-Inzidenz um mehr als 70 % (z. B. durch eine effektive HPV-Impfung) ist eine Screeningintervallverlängerung auf mindestens drei Jahre kosteneffektiver.

Diskontrate: Mit zunehmender Diskontrate steigen die diskontierten IKEV der Strategien deutlich an. Ab einer jährlichen Diskontrate von mehr als 7 % würde ein HPV-Screening im 3-Jahres-Intervall ab einem Alter von 30 Jahren und mit Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren die bevorzugte Strategie.

Alter bei Screeningbeginn: Eine Anhebung der Altersgrenze für den Screeningbeginn auf 25 Jahre würde bei den verschiedenen Screeningstrategien zu keinem oder zu einem vernachlässigbar kleinen Effektivitätsverlust führen. Das HPV-Screening ab dem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall und vorher Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall (Strategie 10) bleibt die bevorzugte Screeningstrategie. Wird das Alter für den Screeningbeginn auf 25 Jahre erhöht, wäre diese Strategie mit einem IKEV von 23.400 Euro/LJ oder bei einer höheren Zahlungsbereitschaft die Strategie 16 (HPV-Screening ab 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall für HPV-negative Frauen und mit Pap-Triage für HPV-positive Frauen sowie einem 2-jährlichem Pap-Screening im Alter von 25 bis 29 Jahren) mit einem IKEV von 87.200 Euro/LJ die optimale Screeningstrategie.

6.6 Diskussion und Beantwortung der Forschungsfragen

Für die Fragestellungen in diesem HTA-Bericht wurde ein für den Kontext des deutschen Gesundheitssystems entwickeltes und validiertes entscheidungsanalytisches Modell zur Evaluation von verschiedenen Screeningstrategien zur Früherkennung von Zervixkrebs[104, 105, 115] strukturell und parametrisch erweitert und adaptiert. Im neuen Modell ist die Rolle der HPV-Infektion bei der Zervixkarzinomentwicklung direkt in der Modellstruktur abgebildet.

In das Modell fließen deutsche epidemiologische Daten aus verschiedenen Krebsregistern und Screeningstudien sowie Daten zur Inanspruchnahme der Zervixkrebsfrüherkennung aus der Auswertung von Abrechnungsdaten von fünf Kassenärztlichen Vereinigungen im Zeitraum von 2002 bis 2004 ein. Die aktuelle deutsche Praxis zum weiteren Vorgehen nach dem initialen Testergebnis in der Früherkennung sowie in der Diagnose und Behandlung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen wird durch Expertenbefragungen abgebildet. Die Kosten für Diagnostik und Therapie werden entsprechend der 2007 gültigen Gebührenordnungen und des DRG-Systems aus der Perspektive der Kostenträger berechnet.

Das Modell wurde anhand von deutschen Daten intern und extern validiert. Die epidemiologischen Modellprädiktionen wurden hierfür mit Beobachtungsdaten aus der Literatur sowie aus deutschen Krebsregistern und zusätzlich mit den Prädiktionen internationaler Modelle westlicher Industrienationen verglichen.

Mittels des entscheidungsanalytischen Modells wurden die medizinischen und ökonomischen Langzeitkonsequenzen verschiedener Screeningstrategien mit und ohne Einsatz der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren gegenüber gestellt. Die Screeningstrategien unterscheiden sich hinsichtlich der Screeningintervalle und der Algorithmen der Testverfahren.

Ziel war es, optimale Screeningstrategien für die Zervixkarzinomfrüherkennung im Rahmen des deutschen Gesundheitssystems zu identifizieren. Als Outcome-Parameter werden die Restlebenserwartung, das Risiko für Zervixkrebs und Zervixkrebstod sowie die Lebenszeitkosten berechnet und die inkrementelle Kosten-Effektivität der verschiedenen Screeningstrategien über einen lebenslangen Zeithorizont untersucht.

In der Basisfallanalyse werden die Werte für die Modellparameter konservativ, das heißt zugunsten der bestehenden Technologie (Pap-Test) oder zuungunsten der HPV-basierten Strategien, ausgewählt. Real können die Werte der Modellparameter günstiger für das HPV-Screening liegen und somit die Ergebnisse für die Effektivität und Kosten-Effektivität der HPV-Screeningstrategien im Vergleich

zum Pap-Screening besser ausfallen. Dieses wird in ausführlichen Sensitivitätsanalysen durch Variation der Modellparameterwerte berücksichtigt und untersucht.

In der Basisfallanalyse wird eine nicht gegen HPV-geimpfte Kohorte von Frauen im Alter von 15 Jahren untersucht. Für das Zervixkrebsscreening wird, wenn nicht anders in der jeweiligen Strategie genannt, als untere Altersgrenze 20 Jahre eingesetzt. Eine obere Altersgrenze wird nicht gesetzt. Es wird eine altersspezifische durchschnittliche Teilnahmerate am Screening angenommen (durchschnittlich gemittelt 55 %). Die Testgütekriterien werden aus internationalen Metaanalysen entnommen. Die Sensitivität beträgt für den Pap-Test 47 % (CIN 1) bis 72 % (CIN 2 und höher), für den HPV-Test 81 % (CIN 1) bis 98 % (CIN 2 und höher) und für eine Kombination von HPV- und Pap-Test 82 % (CIN 1) bis 99 % (CIN 2 und höher). Die Spezifität beträgt für den Pap-Test 95 %, für den HPV-Test 92 % sowie für eine Kombination von HPV- und Pap-Test 87 %.

6.6.1 Modellvalidierung

Unser entscheidungsanalytisches Modell prädiziert für eine ungescreente Population ein Lebenszeitrisiko für Zervixkrebs von 3,1 %, was innerhalb der international berichteten Spannweite von 2,5 bis 3,8 %[14, 30, 56, 67, 78] liegt und mit den beobachteten deutschen Daten des Krebsregisters Saarland für den Zeitraum 1968 bis 1970 (3,3 % bis zum 85. Jahr) gut übereinstimmt[13]. Die vom Modell prädizierten Daten für die jährliche Gesamtinzidenz (46,1 pro 100.000 Frauen pro Jahr) und für die Altersgipfel mit der zugehörigen altersspezifischen Inzidenz (94/100.000 Frauen pro Jahr bei einem Altersgipfel von 58 Jahren) liegen ebenfalls im Bereich der in Deutschland vor Einführung des Zervixkrebsscreenings beobachteten Daten[13, 47].

Die prädizierten Peak-Prävalenzen für eine HPV-Infektion (21,7 % im Alter von 21 Jahren) und für die Zelldysplasien CIN 1, 2 und 3 (7,7 %, 2,5 % und 1,5 %, im Alter von 24, 45 und 54 Jahren) zeigen eine gute Übereinstimmung mit externen Daten internationaler Modelle[78]. Vom Modell wird eine HPV-Prävalenz bei 40-Jährigen von 5,5 % prädiziert. Dies stimmt mit Beobachtungsdaten für deutsche Populationen in der Spannweite von 4,5 % bis 7,1 % überein[26]. Die Berechnungen aus dem Modell passen insgesamt gut zu den beobachteten Daten.

6.6.2 Beantwortung der Forschungsfragen

Folgende drei Forschungsfragen werden anschließend beantwortet und diskutiert:

1. Wie ist die medizinische Langzeit-Effektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung hinsichtlich der gewonnenen Lebenserwartung und der Verminderung von Zervixkarzinomfällen in Deutschland zu bewerten?
2. Wie verhält sich die gesundheitsökonomische Effizienz der Zervixkarzinomfrüherkennung gemessen in Euro pro zusätzlich gewonnenem LJ durch die HPV-DNA-Diagnostik im Kontext des deutschen Gesundheitssystems?
3. Wie kann die Screeningstrategie bezüglich der Testkombinationen, der unteren und oberen Altersgrenzen und Screeningintervallen optimiert werden und welche Empfehlungen sind daraus für den deutschen Kontext abzuleiten?

Die Frage nach der Langzeit-Effektivität wird in Abschnitt 6.6.2.1 Langzeit-Effektivität der verschiedenen Screeningstrategien, die Frage nach der Kosten-Effektivität in Abschnitt 6.6.2.2 Kosten-Effektivität der verschiedenen Screeningstrategien diskutiert. Die Frage nach der optimalen Screeningstrategie hinsichtlich des Screeningintervalls, des Alters für Beginn und Ende des Zervixkrebsscreenings wird im Abschnitt Kosten-Effektivität (6.6.2.2 Kosten-Effektivität der verschiedenen Screeningstrategien) und Sensitivitätsanalysen (6.6.3 Sensitivitätsanalysen) sowie dem Abschnitt zu den Limitationen des vorliegenden Berichts (6.6.6 Limitationen) erörtert. Die aus den Ergebnissen abgeleiteten Empfehlungen werden in Kapitel 6.7 Schlussfolgerungen/Empfehlungen präsentiert.

6.6.2.1 Langzeit-Effektivität der verschiedenen Screeningstrategien

In der Basisfallanalyse erzielen die verschiedenen untersuchten Screeningstrategien im Vergleich zu keinem Screening einen durchschnittlichen Gewinn an Lebenserwartung zwischen 56 und 91 Lebens-

tagen und reduzieren das Zervixkrebsrisiko um durchschnittlich 53 % bis 97 % sowie das Risiko, aufgrund von Zervixkrebs zu versterben, um durchschnittlich 61 % bis 99 %.

In der Rangfolge der Effektivität liegt das jährliche HPV-Screening ab 30 Jahre mit Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren an erster und jährliches Pap-Screening an zweiter Stelle. Der Gewinn an Effektivität durch eine Umstellung von jährlichem Pap- auf jährliches HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren ist jedoch relativ gering (2,3 Tage, 4,7 % höhere Risikoreduktion für Zervixkrebs). Der relative Effektivitätsgewinn durch eine Umstellung von Pap- auf HPV-Screening ist bei größeren Screeningintervallen deutlich höher.

Im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening erzielen die HPV-Screeningstrategien im 2-Jahres-Intervall eine ähnliche Effektivität (1,0 bis 1,5 % geringere Reduktion des Lebenszeitrisikos für Zervixkrebs). Von den HPV-Screeningstrategien im 2-Jahres-Intervall hat die HPV-Screeningstrategie ab dem 30. LJ mit Pap-Triage bei HPV-positiv-befundeten Frauen (zweijährlicher Pap-Test allein im Alter von 20 bis 29 Jahren) die höchste Effektivität, gefolgt von einem Screening mit der Kombination von HPV- und Pap-Test ab dem 30. LJ (jährlicher Pap-Test im Alter von 20 bis 29 Jahren) und der Screeningstrategie mit dem HPV-Test allein ab dem 30. LJ (zweijährlicher Pap-Test im Alter von 20 bis 29 Jahren).

Bei einer Screeningintervallverlängerung auf drei bzw. fünf Jahre bleibt diese Reihenfolge erhalten. Im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening findet ein Effektivitätsverlust von 7,8 bis 8,6 % bzw. 20,5 bis 21,4 % bezogen auf die Reduktion des Lebenszeitrisikos für Zervixkrebs statt. HPV-Screening im 3-Jahres-Intervall ist effektiver als Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall und HPV-Screening im 5-Jahres-Intervall ist effektiver als Pap-Screening im 3-Jahres-Intervall.

Bei einer hohen relativen Sensitivitätserhöhung durch den HPV- im Vergleich zum Pap-Test sind alle HPV-Strategien im 1-, 2- und 3-Jahres-Screeningintervall effektiver als jährliches Pap-Screening (Reduktion des Zervixkrebsrisikos um 97 %, 91 %, 84 % versus 78 %) und HPV-Screening im 5-Jahres-Intervall effektiver als Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall. Dies ist der Fall, wenn Daten aus einer publizierten deutschen Screeningstudie[87] für die Sensitivität und Spezifität der Pap- und HPV-Tests im Modell eingesetzt werden, da die Werte für die Sensitivität für den Pap-Test im Vergleich zu Daten aus internationalen Studien sehr viel geringer (46 % versus 72 % für CIN 3 und höher) ausfallen, während die Daten für den HPV-Test ähnlich sind.

In der Basisfallanalyse wurden die Modellparameterwerte konservativ ausgewählt, d. h. gegen die neuen HPV-Strategien. Es wurde eine durchschnittliche altersspezifische Teilnahmerate (im Mittel etwa 55 %) berechnet und für alle Strategien angewandt. Für das jährliche Screening wird die Teilnahmerate dabei wahrscheinlich eher etwas überschätzt. Für die Sensitivitäten und die Spezifitäten der HPV- und Pap-Tests werden Werte aus Metaanalysen eingesetzt. Die Sensitivität für den Pap-Test ist in deutschen Screeningstudien deutlich niedriger. Diese konservativen Parameterwerte überschätzen (insbesondere das jährliche) Pap-Screening hinsichtlich seiner Langzeit-Effektivität, wodurch der inkrementelle Gewinn durch ein HPV-Screening im Vergleich zum Pap-Screening unterschätzt wird.

Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung aller Analyseergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass das HPV-Screening im Vergleich zum Pap-Screening eine höhere Langzeit-Effektivität gemessen an der Reduktion des Risikos für Zervixkrebs und der Restlebenserwartung erzielt. Ein HPV-Screening im 2- oder 3-Jahres-Intervall ist ähnlich effektiv, wahrscheinlich sogar effektiver als das jährliche Pap-Screening.

6.6.2.2 Kosten-Effektivität der verschiedenen Screeningstrategien

Für die Entscheidungsträger im deutschen Gesundheitssystem gibt es keinen expliziten Schwellenwert für die gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft, ab dem eine medizinische Maßnahme als kosteneffektiv eingestuft wird. Aus diesem Grund ist die Kosten-Effektivität einer Technologie anhand der berichteten IKEV von jedem Entscheidungsträger selbst im jeweiligen Kontext zu beurteilen[63].

Zur Orientierung für den Leser soll hier kurz erwähnt werden, dass es mehrere Ansätze gibt, um Schwellenwerte für die Kosten-Effektivität medizinischer Technologien festzulegen[98]. Am weitesten verbreitet sind Faustregeln, deren Adäquatheit jedoch in der Regel nicht näher begründet ist. So werden häufig 50.000 bis 100.000 USD (etwa 45.000 bis 90.000 Euro) pro gewonnenes QALY oder LJ

genannt. Die WHO[131] empfiehlt, dass die Kosten eines verhinderten „Disabling Life Year (DALY)“ das Dreifache des pro Kopf BIP nicht übersteigen sollen, das in Deutschland für 2007 29.464 Euro betrug[118]. Dieses würde einer Zahlungsbereitschaftsgrenze von rund 88.000 Euro/DALY entsprechen. Diese Größe wird auch oft mit der Einheit Euro/QALY oder Euro/LJ verwendet. Dagegen empfiehlt das NICE in Großbritannien medizinische Maßnahmen in der Regel nur dann zur Erstattung, wenn das IKEV zwischen 20.000 und 30.000 GBP (ca. 30.000 bis 44.000 Euro) pro QALY liegt[31, 65, 91]. Nach dem Methodenhandbuch für die Kosten-Nutzen-Bewertung des IQWiG[54] wird in Deutschland das Konzept der Effizienzgrenze für künftige Kosten-Nutzen-Bewertungen verwendet werden, das keinen indikationsübergreifenden Schwellenwert für die gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft vorsieht, sondern jeweils einen indikationsspezifischen, der von den derzeit bestehenden Verhältnissen abhängt.

Die IKEV der untersuchten Screeningstrategien liegen zwischen 2.600 und 155.500 Euro/LJ. Die Auswahl einer optimalen Strategie hängt aus gesundheitsökonomischer Sicht von der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft ab.

In der Basisfallanalyse ist die HPV-Screeningstrategie ab einem Alter von 30 Jahren und einem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren jeweils im 2-Jahres-Screeningintervall ähnlich effektiv wie jährliches Pap-Screening (91 % versus 93 % Risikoreduktion für Zervixkrebs) und mit einem diskontierten IKEV von 28.400 Euro/LJ als kosteneffektiv im Vergleich zu anderen akzeptierten medizinischen Technologien in Deutschland einzuschätzen[34].

Ein HPV-Screening ab dem 30. LJ mit Pap-Triage für HPV-positive Frauen und einem zweijährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren erzielt eine ähnliche Effektivität (92 % Risikoreduktion für Zervixkrebs) bei einem diskontierten IKEV von 93.700 Euro/LJ und das jährliche HPV-Screening ist mit einem relativ geringen Effektivitätszuwachs im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening (97 % versus 93 % Risikoreduktion für Zervixkrebs) verbunden und hat ein IKEV von 155.500 Euro/LJ. Beide Strategien sollten nur bei einer entsprechend hohen Zahlungsbereitschaft eingesetzt werden. Nur wenn die Zahlungsbereitschaftsgrenze vom Entscheidungsträger auf etwa 9.000 Euro/LJ gelegt wird, müsste auf die weniger effektiven Strategien mit Screeningintervallen von drei Jahren (Strategien 11 und 4) oder fünf Jahren (Strategie 5) zurückgegriffen werden.

In Sensitivitätsanalysen mit Testgütedaten aus einer deutschen Screeningstudie[87] ist HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 2- oder 3-Jahres-Intervall (und einem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren im 2-Jahres-Screeningintervall) im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening (91 % und 83 % versus 78 % Reduktion des Zervixkrebsrisikos) effektiver und mit einem IKEV von 24.200 Euro/LJ bzw. 5.200 Euro/LJ als kosteneffektiv einzuschätzen. Das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 5-Jahres-Intervall ist mit einem IKEV von 3.500 Euro/LJ zwar kosteneffektiv aber mit einem Effektivitätsverlust im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening verbunden (71 % versus 78 % Reduktion Zervixkrebsrisiko).

Die Auswahl der Parameterwerte für das entscheidungsanalytische Modell ist in der Basisfallanalyse, so getroffen, dass sie sich eher zuungunsten der neuen, besseren Screeningstrategien auswirkt, das heißt, dass real die inkrementelle Effektivität höher und die IKEV geringer (also besser) für die Strategien mit HPV-DNA-Diagnostik ausfallen könnten. Wird dies berücksichtigt, ist anzunehmen, dass ein HPV-Screening im 2- oder 3-Jahres-Intervall effektiver oder ähnlich effektiv wie das jährliche Pap-Screening und gleichzeitig effizienter ist.

6.6.3 Sensitivitätsanalysen

In den Sensitivitätsanalysen ergeben sich für die Variation der meisten Modellparameter über einen weiten Bereich robuste Ergebnisse. Einen Einfluss auf die Modellberechnungen haben überwiegend die relative Sensitivitätserhöhung durch den HPV- im Vergleich zum Pap-Test, die Höhe der HPV-Testkosten, die Teilnahmerate am Screening, das Alter bei Screeningbeginn, die HPV-Inzidenz und die jährliche Diskontrate.

6.6.3.1 Testgütewerte

Bei einer höheren relativen Sensitivitätserhöhung durch den HPV-Test im Vergleich zum Pap-Test sind alle HPV-Strategien im 1-, 2- und 3-Jahres-Screeningintervall effektiver als jährliches Pap-

Screening (Reduktion des Zervixkrebsrisikos um 97 %, 91 %, 84 % versus 78 %). Alle Pap-Strategien werden dominiert. Dies ist der Fall, wenn Daten aus publizierten deutschen Screeningstudien[87] für die Sensitivität und Spezifität der Pap- und HPV-Tests im Modell eingesetzt werden, da die Sensitivitäten für den Pap-Test im Vergleich zu Daten aus internationalen Studien sehr viel geringer ausfallen. Das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall mit einem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren im 2-Jahres-Intervall, bleibt mit einem IKEV von 24.200 Euro/LJ die kosteneffektivste Screeningstrategie.

6.6.3.2 Variation der HPV-Testkosten

Bei einer Verdopplung der HPV-Testkosten ist das Screening mit dem HPV-Test in Kombination mit einem Pap-Test im 2-Jahres-Intervall mit einem diskontierten IKEV von 46.800 Euro/LJ die kosteneffektivste Strategie. Das jährliche Pap-Screening erfordert eine gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft von mindestens 90.200 Euro/LJ.

6.6.3.3 Teilnahmerate am Screening

Bei niedrigen regelmäßigen Teilnahmeraten unter 45 % wird das jährliche HPV-Screening ab dem Alter von 30 Jahren mit jährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren bei einer Zahlungsbereitschaft von 72.700 Euro/LJ kosteneffektiv. Das IKEV eines HPV-Screenings ab einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall mit Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren im 2-Jahres-Intervall erhöht sich erst bei einer Teilnahmerate von mehr als 75 % auf über 90.000 Euro/LJ. Bei höheren Teilnahmeraten ist dasselbe HPV-Screening im 3-Jahres-Intervall die kosteneffektivere Strategie.

6.6.3.4 Alter bei Screeningbeginn

Eine Anhebung der Altersgrenze für den Screeningbeginn auf 25 Jahre würde bei den verschiedenen Screeningstrategien zu keinem oder nur zu einem vernachlässigbar kleinen Effektivitätsverlust führen. Wird das Alter für den Screeningbeginn auf 25 Jahre erhöht, bleibt das HPV-Screening ab dem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall und Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall im Alter von 25 bis 29 Jahren bei einem IKEV von 23.400 Euro/LJ kosteneffektiv. Das HPV-Screening ab 30 Jahren im 2-Jahres-Screeningintervall für HPV-negativ und mit einer Pap-Triage für HPV-positiv befundete Frauen sowie vorherigem Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall im Alter von 25 bis 29 Jahren ist bei einer höheren Zahlungsbereitschaft von 87.200 Euro/LJ kosteneffektiv. Eine Anhebung der Altersgrenze für den Screeningbeginn hätte zudem den Vorteil insbesondere junge Frauen vor unnötiger Diagnostik und einer Überbehandlung zu schützen. In jungen Frauen regredieren die meisten Läsionen spontan[74]. Wenn diese jedoch durch Tests entdeckt werden, werden sie oft behandelt, was später ggf. zu Komplikationen in Schwangerschaft und Geburt führen kann[61] (siehe auch 6.6.6.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die Zervixkrebsinzidenz in dieser Altersgruppe ist deutlich niedriger als bei älteren Frauen. So beträgt sie bei Frauen von 20 bis unter 25 Jahre 1,1 pro 100.000 Frauen dieser Altersgruppe[121] im Vergleich zu beispielsweise 10,1 pro 100.000 Frauen in der Altersgruppe von 30 bis 35 Jahren. Für Frauen unter 20 liegen für Deutschland keine disaggregierten Daten vor. Die Inzidenz in den USA für 15 bis 19-jährige Frauen liegt bei 0,1 bis 0,2 Fälle pro 100.000[52, 130].

6.6.3.5 Jährliche Diskontrate

Höhere Diskontraten führen generell zu höheren IKEV-Werten bei allen Strategien. Die Reihenfolge der Strategien bleibt bis zu einer Diskontrate von 10 % gleich. Ab einer jährlichen Diskontrate von mehr als 7 % wird ein HPV-Screening im 3-Jahres-Intervall ab einem Alter von 30 Jahren und mit zweijährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren die kosteneffektivste Strategie.

6.6.3.6 HPV-Impfung (verringerte HPV-Inzidenz)

In der Basisfallanalyse im Modell wird der Einfluss einer HPV-Impfung nicht berücksichtigt. Eine HPV-Impfung reduziert durch den Immunschutz die Inzidenz der HPV-Infektion in der Population. Es wird mit einer Reduktion der Infektion mit den Hochrisiko-HPV-Typen um maximal 70 % gerechnet[20]. In

einer Sensitivitätsanalyse wurde der Einfluss einer relativen Reduktion der HPV-Inzidenz bei ansonsten gleichbleibenden Werten für die übrigen Modellparameter auf die Analyseergebnisse untersucht.

Das HPV-Screening ab dem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall und vorher Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall bleibt über einen weiten Bereich bei Reduktion der HPV-Inzidenz die kosteneffektivste Screeningstrategie. Bei einer Reduktion der HPV-Inzidenz um mehr als 70 % ist eine Screeningintervallverlängerung auf mindestens drei Jahre kosteneffektiv.

Auch bei einer erfolgreichen HPV-Impfung mit den derzeit verfügbaren Impfstoffen gegen die Hochrisikotypen 16 und 18 wird ein Zervixkrebsscreening wahrscheinlich noch über mehrere Jahrzehnte eine wichtige Komponente der Krebsprävention bleiben, weil zum einen immer noch mindestens zehn weitere HPV-Hochrisikotypen verbleiben, gegen die derzeit kein Impfstoff verfügbar ist und denen die restlichen 30 % der Krebsfälle zugerechnet werden. Hier könnte HPV-Screening auch einen Beitrag zur Qualitätskontrolle der Impfung leisten. So könnte festgestellt werden, ob entdeckte Zervixzellläsionen durch HPV-Hochrisikotypen, gegen die geimpft wurde, entstanden sind oder durch andere HPV-Hochrisikotypen. Außerdem schützt die Impfung nur Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung noch keine HPV-Infektion hatten. Frauen, die bereits eine Infektion hatten, hätten trotz Impfung weiterhin ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung abnormaler Befunde. Derzeit wird eine Impfung auch nur für Mädchen vor der Aufnahme der sexuellen Aktivität empfohlen. Das heißt, der Großteil der Frauen wird über die nächsten Jahre noch keinen Impfschutz haben. Eine Absenkung der Zervixkarzinominzidenzen wird sich noch über Jahrzehnte hinziehen. Der Einfluss auf die Krebsvorstadien, auf deren Entdeckung und Behandlung die Früherkennung abzielt, wird jedoch sehr viel früher, bereits ca. zehn Jahre nachdem die ersten Geburtskohorten junger Mädchen geimpft sind, spürbar werden. Hochgradige Krebsvorstufen (CIN 3), die bereits derzeit weniger als 1 % der zu interpretierenden Screeningbefunde ausmachen, werden weiter abnehmen. Dies reduziert den positiven prädiktiven Wert des Screeningtests, kann aber auch Auswirkungen auf die Testgüte der Abklärungsdiagnostik haben, wenn nur noch sehr selten CIN 3-Stadien vorhanden sind. Beides reduziert die Effektivität und damit auch die Kosten-Effektivität eines Screenings. Eine Fortsetzung des Screenings mit gleicher Intensität würde zu einem erheblichen Anstieg des IKEV führen, ohne unbedingt mit einer weiteren bedeutsamen Senkung der Zervixkarzinommortalität einher zu gehen[20]. Es wird dementsprechend eine wichtige Aufgabe sein, in nächster Zeit eine aufeinander abgestimmte Integration der Präventionsmaßnahmen zu entwickeln. Das vorliegende Modell kann hierzu nur einen sehr eingeschränkten Beitrag leisten (siehe Kapitel 6.6.6 Limitationen).

6.6.4 Ergebnisse aus internationalen Studien

Die vom Modell prädizierte Reduktion des Zervixkrebsrisikos durch ein Pap-Screening im 1-, 2- oder 3-Jahres-Intervall liegt in der Basisfallanalyse bei 93 %, 81 % und 70 %. In der Literatur[42, 43, 48, 64] werden ähnliche Werte von 90 % bis 93 %, 87 % bis 91 %, 71 % bis 85 % für ein Pap-Screening im 1-, 2- oder 3-Jahres-Intervall berichtet. Für ein kombiniertes HPV-Pap-Screening im 2- und 3-Jahres-Intervall prädiziert das vorliegende Modell eine Reduktion des Zervixkrebsrisikos von 92 % und 85 % und liegt damit bei ähnlichen Werten wie sie in der Literatur[43, 64] berichtet werden (92 % bis 93 % und 87 % bis 91 %). Allerdings sind die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar, da die Werte stark von den Annahmen bezüglich Teilnahmerate und Testgütekriterien abhängen.

Die Autoren einer dänischen prospektiven Follow-up-Studie berichten, dass ein HPV-Screening im 5-Jahres-Intervall ähnliche Effekte erzielt wie ein Pap-Screening im 3-Jahres-Intervall. Die Ergebnisse zur Effektivität der verschiedenen Screeningstrategien in der vorliegenden Modellierung bestätigen diese Schlussfolgerung[23]. Die Autoren einer multinationalen Kohortenstudie gehen sogar soweit, basierend auf den Ergebnissen zur kumulativen CIN 3+-Inzidenzrate in sechs europäischen Screeningstudien zu schlussfolgern, dass ein HPV-Screening mit einem Intervall von sechs Jahren bei Frauen, die HPV-negativ getestet wurden, als sicher und effektiv einzuschätzen ist[29].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie decken sich mit denen internationaler Modellierungsstudien. Diese zeigen allgemein auf, dass der alternative oder zusätzliche Einsatz von HPV-Tests im Rahmen des Zervixkarzinomscreenings im Vergleich zum reinen Pap-Screening kosteneffektiv ist, sofern längere Screeningintervalle von zwei oder drei Jahren gewählt werden[11, 24, 42, 43, 56, 57, 59, 60, 64, 71, 99, 124].

Allerdings wird in den meisten internationalen Studien kein Vergleich mit dem in Deutschland empfohlenen jährlichen Pap-Screening evaluiert[70, 75]. Stattdessen werden Vergleiche zu Pap-Screening mit den, in den meisten anderen Ländern üblichen längeren Intervallen von zwei bis fünf Jahren gezogen. Hierdurch wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Kontext bedeutend einschränkt, weil zu berücksichtigen ist, dass die negativen Folgen der mangelhaften Sensitivität des Pap-Tests durch dessen häufige Wiederholung teilweise kompensiert werden. Die 2008 von Goldhaber-Fiebert et al.[39] veröffentlichte Modellierungsstudie vergleicht 168 mögliche Screeningstrategien. Untersucht werden parallele und sequenzielle HPV- und Pap-Test-Kombinationen, unterschiedliche Altersschwellen für den Screeningbeginn und verschiedene Altersschwellen für eine Strategieänderung in Settings mit und ohne HPV-Impfung im amerikanischen Kontext. Unter anderem werden mehrere Varianten des Screenings mit jährlichem Intervall und Pap als primärem Test evaluiert. Diese erweisen sich ähnlich wie in der vorliegenden Studie, selbst unter für das Pap-Screening günstigen Annahmen von hoher Testsensitivität und vollständiger Screeningteilnahme, als dominiert und daher weder aus medizinischer noch aus ökonomischer Sicht sinnvoll. Es ist derzeit neben dem vorliegenden Bericht die einzige publizierte Studie, die das HPV-Screening mit zytologischer Triage evaluiert. Daneben wird HPV-Screening in Kombination mit dem zytologischen Test untersucht. HPV-Screening allein wird jedoch nicht mit evaluiert. In dieser Studie wird das HPV-Screening für Frauen ab einem Alter von 30 Jahren im 3-Jahres-Intervall mit zytologischer Triage HPV-positiver Frauen je nach Alter bei Screeningbeginn von 25 oder 21 Jahren mit einem IKEV von 53.000 USD/QALY oder 78.000 USD/QALY als kosteneffektivste Screeningstrategie identifiziert.

6.6.5 Internationale Leitlinienempfehlungen

6.6.5.1 Europäische Leitlinienempfehlungen

Auf der Nationalen Krebskonferenz vom 23.06.2009 wurde von Gesundheitsministerin Schmidt angekündigt, dass nach der Einführung des organisierten Mammografiescreenings auch das bestehende Früherkennungsprogramm für Gebärmutterhalskrebs organisatorisch weiterentwickelt werden solle[16]. Die Einführung eines organisierten Zervixkrebsscreenings in Deutschland wird in Anlehnung an die Europäischen Leitlinien angestrebt[15]. In der aktuellen Europäischen Leitlinie zur Qualitätssicherung des Zervixkrebsscreenings von 2008 (zweite Auflage) wird vom zytologischen Screening ausgegangen. Die Screeningintervalle sollten zwischen drei und fünf Jahren liegen. Von einem Screening häufiger als alle drei Jahre wird abgeraten, da es nur eine geringfügig höhere Effektivität besitze, aber nicht kosteneffektiv sei. Nach dieser Leitlinie sollte das Screening nicht vor dem zwanzigsten, aber nicht später als mit dem dreißigsten LJ beginnen. Eine Grenze für die Beendigung des Screenings sollte nicht unter 60 Jahren liegen. Im Folgenden werden die Empfehlungen speziell hinsichtlich der Einführung eines primären HPV-DNA-Screenings kurz zusammengefasst[4]. Diese evidenzbasierten Leitlinien stellen fest, dass ein HPV-DNA-Test (HC2) für das primäre Screening wesentlich sensitiver CIN 2-Stadien und höher identifizieren kann, aber weniger spezifisch ist als der Pap-Test. Es werden keine spezifischen Strategien vorgeschlagen, aber es wird darauf hingewiesen, dass die niedrigere Spezifität des HPV-DNA-Tests durch verschiedene Maßnahmen wie der Beschränkung auf ein Screening erst ab einem Alter von 30 bis 35 Jahren, einer Triage HPV-positiver Frauen mit einem zytologischen Test, einer Wiederholung des HPV-DNA-Tests nach sechs bis zwölf Monaten oder einem HPV-Typspezifischen Test sowie weiteren Methoden verbessert werden könnte. Die Resultate gegenwärtig laufender randomisierter Studien, die die kumulative Inzidenz von CIN 3 und höher von HPV-negativen mit Zytologie-negativen Testergebnissen vergleichen, sollten vor Empfehlungen zu HPV-Screeningrichtlinien (Screening policies) abgewartet werden. Solche Screeningrichtlinien müssten gewährleisten, dass die Entdeckung und Behandlung von weniger schweren Läsionen auf ein Minimum beschränkt blieben. Die Leitlinien empfehlen das Studiendesign von HPV-Screeningstudien, Screeningrichtlinien und die Evaluation von Screeningrichtlinien auf der Basis von Kosten-Effektivitäts-Modellierungsstudien speziell für jede Zielpopulation zu entwickeln, die gescreent werden soll (siehe S. 105 der Leitlinien).

Die Autoren der Leitlinien kommen zum Schluss, dass primäres HPV-Screening nicht empfohlen werden sollte, ohne die Altersgruppe, das Screeningintervall und die wesentlichen Elemente für eine Qualitätssicherung bei der Programmimplementation zu benennen. Im Rahmen eines opportunistischen Screenings wird ein HPV-Screening nicht empfohlen, weil unter solchen Bedingungen ein Einhalten

der empfohlenen Screeningintervalle und die erforderliche Qualitätskontrolle nicht gewährleistet werden könne. Pilotstudien mit validiertem HPV-DNA-Tests werden empfohlen, wenn sie im Rahmen eines organisierten Screeningprogramms mit sorgfältigem Monitoring und systematischer Evaluation der gewünschten Zielgrößen, Nebenwirkungen und Kosten stattfinden. Eine Ausweitung auf das gesamte Land sollte erst erfolgen, wenn sich das Pilotprojekt erfolgreich in Bezug auf die Effektivität und Kosten-Effektivität erwiesen habe und wenn zentrale organisatorische Probleme adäquat gelöst worden seien (S. 110 der Leitlinien). Unter einem organisierten Screening wird nach der Empfehlung des Europäischen Rats zur Krebsfrüherkennung die systematische Implementation eines Screeningprogramms verstanden, das die gesamte Zielpopulation erfasst und in dem Praxisleitlinien befolgt werden. Zur systematischen Implementation gehören ein Einladungssystem (call/recall system), die Qualitätssicherung auf allen Ebenen sowie effektive und angemessene evidenzbasierte diagnostische und therapeutische Maßnahmen. Um ein organisiertes Screeningprogramm durchzuführen, werden zentrale Datensysteme für notwendig erachtet, die eine Liste aller Personen der Zielbevölkerung und Daten über alle Screeningtests sowie diagnostischen Abklärungstests und die endgültigen Diagnosen enthalten sollen. Ein Qualitätsmonitoring des Screenings beinhaltet eine Analyse des Prozesses und der Ergebnisse des Screenings und einen zeitnahen Bericht der Ergebnisse an die Bevölkerung und derjenigen, die das Screening anbieten und durchführen. Eine solche Analyse würde erleichtert, wenn die Screeningdatenbank mit Krebsregistern und Sterblichkeitsdatenbanken verbunden werden könnte[22].

Die vorliegende Modellierungsstudie hat zum Ziel im Kontext des deutschen Gesundheitssystems (epidemiologische Daten, Effektivitäts- und Kostendaten, Versorgungspraxis) die geeignetsten Screeningstrategien zu identifizieren und so die Entscheidungsfindung bei der Weiterentwicklung des deutschen Zervixkrebsfrüherkennungsprogramm in diesem Bereich zu unterstützen. Eine Evaluation geeigneter Qualitätssicherungsmaßnahmen bei der Implementation eines HPV-Screenings bzw. und die Untersuchung in wie weit sich eine Qualitätssicherung nur im Rahmen eines organisierten Screenings sicherstellen lässt, ist nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts. Erfahrungen bei der Implementation von Screeningprogrammen zeigen jedoch, dass auch prinzipiell wirksame und kosteneffektive Strategien zu Schaden und Ineffizienz führen können, wenn sie nicht gut organisiert und qualitätsgesichert in ein Screeningprogramm eingebettet sind[89]. Opportunistische Screeningprogramme erzielen zum Teil geringere Effekte bei der Reduktion der durch Zervixkrebs bedingten Mortalität oder erreichen diese Effekte insbesondere bei jährlichen Screeningintervallen nur durch um ein Vielfaches höhere Kosten im Vergleich zu organisierten Screeningprogrammen. Opportunistisches Screening ist gekennzeichnet durch zu häufige Tests, niedrige Teilnahmeraten bei älteren Frauen, sozioökonomisch benachteiligten und Hochrisikogruppen, eine heterogene Qualität und unkontrollierte Einführung neuer Technologien und einem geringen Grad an Monitoring[5].

Beispielsweise hat Belgien ein opportunistisches Screening mit 3-Jahres-Intervallen für Frauen zwischen 25 und 64 Jahren. Die Zervixkrebsinzidenz und -sterblichkeitsraten liegen mit elf bzw. vier pro 100.000 Frauenjahre im Mittelfeld der alten EU-Mitgliedsländer (Mitglieder 1995). Hier werden jährlich 1,2 Mio. Zervixabstriche entnommen, wobei mit ca. 900.000 die gesamte Zielpopulation gescreent werden könnte, gleichzeitig beträgt die Teilnahmerate am Screening insgesamt nur 59 %. Auf drei Pap-Abstriche entfiel durchschnittlich eine Kolposkopie. Nur bei 5 % dieser Frauen war eine Biopsie entnommen worden, was ein Hinweis darauf ist, dass der Anteil von Frauen ohne Läsion sehr hoch war und zu viele Kolposkopien durchgeführt wurden[7].

Auch in Deutschland wurden Qualitätsmängel beim Screening festgestellt. Die bereits mehrfach erwähnte sehr niedrige Sensitivität des Pap-Tests in Deutschland war zum Teil auf die inadäquate Abnahme des Abstrichs mit Wattestäbchen zurückzuführen[87, 97].

Auf den Umstand, dass trotz der genannten Nachteile eines opportunistischen Screenings und der EU-Empfehlung für organisiertes Screening in mehreren EU-Ländern, unter anderem Deutschland, bisher das opportunistische Screening beibehalten wird, wird in einem Fachartikel aus dem Supplement des European Journals of Cancer von 2009, das der Bestandsaufnahme der Zervixkrebsfrüherkennung in der EU gewidmet ist, hingewiesen[5].

6.6.5.2 US-amerikanische Leitlinien

Im November 2009 wurden die neuen Empfehlungen des American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) für das Zervixkrebsscreening veröffentlicht[82]. Im Vergleich zur vorherigen Leitlinie von 2003[80] wird ein höheres Alter bei Screeningbeginn, nämlich 21 Jahre im Vergleich zu drei Jahren nach dem ersten Geschlechtsverkehr, empfohlen. Für Frauen zwischen 21 und 29 Jahren wird zytologisches Screening alle zwei Jahre im Unterschied zu jährlichem Screening in der früheren Leitlinie empfohlen. Frauen ab 30 Jahren, die dreimal nacheinander ein negatives Testresultat im zytologischen Screening und keine weiteren Risikofaktoren hatten (CIN 2 oder CIN 3 in der Anamnese, HIV-Infektion, geschwächtes Immunsystem, Exposition gegenüber Diethylstilbestrol im Mutterleib), könnten das Screeningintervall auf drei Jahre ausdehnen.

Ab dem 30. LJ wird der HPV- parallel zum Pap-Test als geeigneter Screeningtest bezeichnet. Frauen mit niedrigem Risiko, die bei beiden Tests ein negatives Ergebnis haben, sollten ebenfalls nicht früher als in drei Jahren erneut gescreent werden. Die genannten Empfehlungen werden als auf guter und konsistenter wissenschaftlicher Evidenz basierend bezeichnet. Als eine weitere Empfehlung, die jedoch auf eingeschränkter wissenschaftlicher Evidenz basiere, wird die Beendigung des Screenings für Frauen im Alter zwischen 65 und 70 Jahren genannt, wenn drei oder mehr negative zytologische Testergebnisse in Folge und kein auffälliges Testergebnis in den letzten zehn Jahren beobachtet wurden.

Die Empfehlung zur Einschränkung des Zervixkrebscreenings durch die neuen Altersgrenzen und eine Verlängerung des Intervalls auf zwei Jahre sind in der US-amerikanischen Öffentlichkeit zum Teil als reine Sparmaßnahmen im Zusammenhang mit der Gesundheitsreform des Präsidenten Obama interpretiert worden. Zusätzlich wurde bezweifelt, dass Ärzte und Patienten den neuen Leitlinien folgen würden[45]. Argumente von ärztlicher Seite waren, dass bei einer Heraufsetzung der Altersgrenze eventuell Frauen, die bereits mit zwölf oder 13 Jahren sexuell aktiv würden, zu spät erfasst werden könnten und dass generell bei einem Aufruf an die Öffentlichkeit, weniger zu tun, gerade Hochrisikogruppen diese Botschaft aufnähmen und dann gar nicht zum Screening gingen. Von Patientenseite wird das Gefühl größerer Unsicherheit angeführt, wenn man jährliches Screening gewöhnt sei. Den möglichen negativen Folgen eines Screenings (Überdiagnostik und -behandlung, ggf. Lebensqualitätseinschränkungen) wurde jedoch wenig Beachtung geschenkt. Während die Maximierung des Nutzens durch frühes und wiederholtes Screening erreicht werden kann, wird eine Minimierung des Schadens eher durch eine stärkere Fokussierung des Screenings erzielt. Das Spannungsverhältnis zwischen diesen beiden Zielen führt oft zu Kontroversen im Hinblick auf das Alter für Screeningstart und -ende und der Screeningintervalle. Leitlinien, die empfehlen weniger zu tun werden häufig mit Misstrauen betrachtet[94]. Der US-Regierung wird ein primär wirtschaftliches Interesse an einer Reduktion von Screeninguntersuchungen unterstellt, ein wirtschaftliches Interesse ärztlicher Berufsgruppen an kurzen Screeningintervallen bleibt hingegen unerwähnt.

Ähnliche Diskussionen sind in Deutschland ebenfalls zu erwarten, wenn im Zuge der Anpassung an die Europäischen Richtlinien zum Zervixkarzinomscreening auch Screeningintervalle und Altersgrenzen der Früherkennungsuntersuchungen auf dem Prüfstand stehen. Der vorliegende Bericht möchte zu einer Versachlichung der Diskussion beitragen.

6.6.6 Limitationen

Die vorliegende klinische und gesundheitsökonomische Entscheidungsanalyse besitzt wie alle Modellierungen verschiedene Limitationen. Das vorliegende Modell ist eine Weiterentwicklung eines früheren Modells der Arbeitsgruppe. Ein Großteil der in der zugehörigen Publikation genannten Einschränkungen[104] gilt auch hierfür. Ferner gibt es Limitationen, die erst im Kontext der Modellierung von HPV-Infektionen zum Tragen kommen. Der Übersichtlichkeit halber werden im Folgenden nochmals alle Limitationen beschrieben.

6.6.6.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lebensqualitätsdaten können in Form von Nutzwerten (utilities) in entscheidungsanalytische Modelle integriert werden, sodass Kosten-Nutzwert-Analysen (monetärer Wert pro gewonnenes lebensqualitätadjustiertes LJ, z. B. Euro pro QALY) durchgeführt werden können. Die Ergebnisse von Kosten-

Nutzwert-Analysen erlauben eine bessere Abschätzung der Nettoeffektivität (nach Risiko-Nutzen-Abschätzung) und zudem eine bessere Vergleichbarkeit der ökonomischen Effizienz von medizinischen Technologien in unterschiedlichen Bereichen des Gesundheitssystems und für unterschiedliche Krankheitsbereiche. Insbesondere wenn der Gewinn an Lebenserwartung durch Screeningmaßnahmen relativ gering ist, könnte das Einbeziehen der psychischen und physischen Auswirkungen auf die Lebensqualität in die Analyse einen deutlichen Einfluss haben.

Früherkennungsprogramme können an mehreren Stellen die Lebensqualität beeinflussen. Falsch-positive Testergebnisse können zu unnötiger Sorge oder Angst führen und auch zu unnötigen weiteren diagnostischen (Kolposkopie mit Knipsbiopsie) und eventuell sogar zu unnötigen therapeutischen Eingriffen, die eine Belastung für die Patientin darstellen und zudem eine Erhöhung der Komplikationsraten bei einer späteren Schwangerschaft und Geburt zur Folge haben können[61]. Demgegenüber können falsch-negative Ergebnisse zu einer verspäteten Entdeckung und damit nicht nur zu Verlusten bei der Lebenserwartung, sondern auch zu Verlusten an Lebensqualität durch einen schwereren Krankheitsverlauf und invasivere therapeutische Maßnahmen führen. Speziell für ein Screening mit HPV-Diagnostik kommt hinzu, dass bekannt ist, dass es sich bei der HPV-Infektion um eine primär sexuell übertragene Infektion handelt. Hier könnte im Unterschied zur Pap-Diagnostik, bei der dieser Zusammenhang nur indirekt besteht, eine negative Konnotation zur sexuellen Aktivität hergestellt werden und im Fall einer konservativen Sexualmoral auch eine Stigmatisierung erfolgen, die das psychische Wohlbefinden deutlich herabsetzen könnten[66].

Für Deutschland liegen keine empirischen Daten vor, die eine (temporäre) Reduktion der Lebensqualität einer Frau durch ein positives Screeningtestergebnis, eine invasive Abklärungsdiagnostik (Kolposkopie mit Knipsbiopsie) oder eine invasive Therapie des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen berücksichtigen. International verfügbare Daten sind hier meist nicht bezogen auf die Stadien des Zervixkarzinoms bzw. die Screeningsituation und sind auf den deutschen Kontext nicht ohne weiteres übertragbar. Der Aspekt der Lebensqualität konnte aus diesem Grund in der vorliegenden Kosten-Effektivitäts-Analyse nicht berücksichtigt werden. Die gesundheitsökonomischen Analysen verwenden daher die gewonnene Restlebenserwartung als Maß für die Effektivität der jeweiligen Screeningstrategien in der Zervixkrebsfrüherkennung.

Gerade aber im Screening können relativ kleine und vorübergehende Lebensqualitätsverluste durch zum Beispiel falsch-positive Testergebnisse einen sehr großen Einfluss auf der Populationsebene haben. Es ist anzunehmen, dass diese Lebensqualitätsverluste in Screeningsettings mit kürzeren Screeningintervallen oder hohen Teilnahmeraten stärker sind als in Settings mit längeren Screeningintervallen oder niedrigeren Teilnahmeraten. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf.

6.6.6.2 Entscheidungsanalytische Modellierung

Mittels einer entscheidungsanalytischen Modellierung kann Forschungsfragen nachgegangen werden, für die eine Durchführung von randomisierten klinischen Studien nicht möglich ist oder wo dies einen zu hohen Aufwand darstellen oder zu lange Zeit in Anspruch nehmen würde[101]. Im Fall des Zervixkarzinomscreenings wäre es extrem aufwändig, ethisch problematisch und in Deutschland schwer durchsetzbar, eine randomisierte klinische Screeningstudie durchzuführen, in der Frauen bezüglich der gestellten Fragestellung mit unterschiedlichen Screeningverfahren und verschiedenen Screeningintervallen unter Berücksichtigung von tatsächlichen Ressourcenverbräuchen über den relevanten Zeitraum bis zur Krebsmanifestation über Jahrzehnte hinweg beobachtet werden, um die gewonnene Lebenserwartung bzw. Langzeitmortalität und die eingesetzten Gesamtkosten analysieren zu können. Und selbst wenn eine solche Studie durchgeführt würde, so würden die Studienergebnisse bezüglich der tatsächlichen inkrementellen Effektivität durch die unvermeidbaren Wechsel (Noncompliance) der Frauen zwischen den verschiedenen Studienarmen entweder durch Confounding verzerrt oder im besten Fall systematisch unterschätzt werden. Dieses Phänomen wird „Kontamination der Interventionsarme" genannt[49]. Aus diesen Gründen wird eine Modellierung verwendet, in der die Ergebnisse zur Testgüte aus diagnostischen Studien mit den Ergebnissen aus epidemiologischen Beobachtungsstudien und den Daten aus Krebsregistern verknüpft werden, um Langzeitkonsequenzen zu schätzen.

Bei der Interpretation der beschriebenen Ergebnisse sind jedoch die Limitationen einer solchen Modellierung zu berücksichtigen. Das Modell basiert auf strukturellen Annahmen und numerischen

Modellparametern und liefert valide Ergebnisse nur dann, wenn diese Annahmen und Parameter die Wirklichkeit gut widerspiegeln. So basieren die strukturellen Annahmen für die Krankheitsstadieneinteilung im Markov-Modell auf den CIN- und FIGO-Klassifikationen, die eine Vereinfachung eines eher kontinuierlichen Progressionsverlaufs des Zervixkarzinoms darstellen. Ferner liegen für den deutschen Kontext keine detaillierten Progressions- und Regressionsraten für den natürlichen Verlauf des Zervixkarzinoms vor. Diese Parameter mussten deshalb aus internationalen Studien entnommen und an epidemiologische Beobachtungsdaten von deutschen Krebsregistern angepasst werden. Dabei ist ein Vorteil, dass verschiedene externe Datenquellen benutzt werden konnten und das Modell einer internen und externen Validierung unterzogen werden konnte, die gute Ergebnisse brachte. Eine Limitation dieses Ansatzes ist jedoch, dass die Kohortensimulation hierbei an Querschnittsdaten angepasst wird (altersspezifische HPV-Prävalenz, Zervixkrebsinzidenz und -mortalität) und hierbei substanzielle Kohorteneffekte vorhanden sein können, die die Krebsinzidenz und -sterblichkeit beeinflussen, d. h. Trends wirken zusätzlich auf diese und verzerren den wahren Effekt. Solche Trends können z. B. Veränderungen bei Risikofaktoren für ein erhöhtes Zervixkrebsrisiko oder Veränderungen bei Faktoren, die die Diagnose und die stadienspezifische Effektivität der Therapie des Zervixkrebs oder das Risiko an anderen Ursachen zu versterben, beeinflussen[42]. Ein weiteres Problem besteht, wenn auf sehr alte Daten zurückgegriffen werden muss. Da die Modellkalibrierung anhand von Daten für eine ungescreente deutsche Population durchgeführt werden musste, wurde auf deutsche Krebsregisterdaten vor Einführung des Zervixkarzinomscreenings zurückgegriffen. Es ist jedoch möglich, dass diese Daten nicht genau die heutige Situation bezüglich des natürlichen Krankheitsverlaufs widerspiegeln, wie sie heute ohne ein Screening anzutreffen wäre.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass nach der Validierung des Modells mit deutschen Daten und einem Vergleich mit den Ergebnissen internationaler Modelle zum Krankheitsverlauf in westlichen Industrieländern von einer guten Approximation des Modells für den natürlichen Krankheitsverlauf ausgegangen werden kann.

6.6.6.3 Modellannahmen

Das entscheidungsanalytische Modell berücksichtigt weder strukturell in den Markov-Zuständen noch parametrisch in den Übergangswahrscheinlichkeiten (Pro- und Regression) zwischen den Markov-Zuständen die Heterogenität einer Population bezüglich der Verteilung von Niedrig- und Hochrisiko-HPV-Typen und den davon abhängigen Krankheitsverlauf. Die Markov-Zustände des Modells für eine HPV-Infektion und den weiteren Erkrankungsverlauf sind nicht unterteilt für Niedrigrisiko- und Hochrisiko-HPV-Infektionen und deren Erkrankungsverläufe. Die im Modell eingesetzten Progressions- und Regressionswahrscheinlichkeiten sind durchschnittliche Wahrscheinlichkeiten für eine gemischte heterogene Kohorte. Es werden keine risikospezifischen Wahrscheinlichkeiten berücksichtigt. Der dadurch verursachte Heterogenitätsfehler (engl.: Heterogeneity bias) ist jedoch als konservativ, also gegen die bessere neue Screeningstrategie (gegen HPV-Screening) einzustufen, d. h. die Ergebnisse für die IKEV in der Basisfallanalyse könnten sogar geringer ausfallen[42, 44, 109]. Das entscheidungsanalytische HPV-Screeningmodell ist ein einfaches, aber valides Modell zur Evaluation der Kosten-Effektivität verschiedener Screeningstrategien. Es ist jedoch nur beschränkt einsetzbar für die Prädiktion von epidemiologischen und klinischen Ereignisparametern, da es den Erkrankungsverlauf nicht detailliert für unterschiedliche heterogene Populationen wiedergibt und keine separaten Markov-Zustände für bereits CIN-behandelte Frauen oder frühere abnormale Testergebnisse besitzt. Der durch letztgenanntes verursachte Fehler ist als konservativ, d. h. gegen eine bessere Screeningstrategie einzuschätzen[42, 44].

Im Rahmen dieses HTA-Berichts wurde eine deterministische Kohortensimulation durchgeführt. Dabei ist es aufgrund der Markov-Annahme technisch nicht im Detail möglich, Strategien zu simulieren, die basierend auf der Screeninggeschichte (frühere Test- und Behandlungsergebnisse) ein risikoadaptiertes Vorgehen ermöglichen. Hierfür müsste ein aufwändigeres Markov-Modell mit Monte-Carlo-Simulation der Individuen entwickelt werden, das allerdings wieder zusätzliche Annahmen erfordern würde[42]. In den in diesem Bericht evaluierten HPV-Screening mit Pap-Triage-Strategien werden jedoch bereits einfache Annahmen zu einem risikoadaptierten Vorgehen integriert. Ein Screening, das risikoadaptiert auch vorausgegangene Testergebnisse und Behandlungen berücksichtigt, könnte somit noch kosteneffektiver sein als die in diesem Modell evaluierten HPV-Screening-mit-Pap-Triage-

Strategien. Auch hier liegt weiterer Forschungsbedarf. Insbesondere, wenn erste Routinedaten zu einem HPV-basierten Screening vorliegen, sollte ein Modell mit solchen Daten versehen werden.

Ferner verändert jede Intervention (Screening, Impfung, Behandlung) die zukünftige Effektivität und Kosten-Effektivität des Screenings. Ein Beispiel ist die Behandlung von intraepithelialen Läsionen mittels Konisation nach screeningbedingter Entdeckung. Eine vormals behandelte Frau der Modellkohorte hat in der Zukunft, wenn sie älter ist, ein geringeres Risiko für eine HPV-Infektion. Da wir aber mit durchschnittlichen Progressionswahrscheinlichkeiten modellieren, sind diese für vormals behandelte Frauen zu hoch. Es handelt sich hier um einen Screening- versus Kein-Screeningfehler, der wahrscheinlich sehr gering ist. Aber es ist wahrscheinlich ein Fehler zugunsten der besseren Strategie (z. B. HPV-Screening)[41].

6.6.6.4 HPV-Impfung

Um den Einfluss einer HPV-Impfung auf ein Screeningprogramm detailliert zu evaluieren, ist das vorliegende Modell nur eingeschränkt geeignet. Hierzu wäre eine Modellierung von HPV-Typ-spezifischen Gesundheitszuständen erforderlich. Sollen Effekte wie die Herdenimmunität (Impfschutz Nichtgeimpfter durch eine Herabsetzung der Übertragungsraten der Infektion durch die Geimpften) und die Übertragungsdynamik berücksichtigt werden, sind dynamische Populationsmodelle erforderlich, bei denen die HPV-Transmission explizit modelliert wird (Transmissionsmodelle)[32, 84, 86, 120]. Die Weiterentwicklung von Modellen, die es erlauben sowohl Screening- als auch Impfstrategien optimal hinsichtlich der langfristigen Effektivität und Kosten-Effektivität zu integrieren, ist ebenfalls eine Aufgabe in der weiteren Bewertung von Strategien zur Prävention des Zervixkarzinoms. Dabei kann beispielsweise die sogenannte „Force of Infection“ mittels Transmissionsmodellen ermittelt werden, die dann in Markov-Modelle eingesetzt werden, um die Konsequenzen hinsichtlich der Langzeit-Effektivität und der Kosten-Effektivität in der Zielpopulation abzuschätzen. Eine andere, komplexere Möglichkeit ist die Verwendung von Modellen, die gleichzeitig sowohl die Transmission als auch die Gesundheitseffekte und Kosten berücksichtigen.

6.6.6.5 Screeningteilnahmeverhalten

Die Teilnahmerate am Screening hat in Sensitivitätsanalysen einen starken Effekt auf das IKEV der verschiedenen Screeningstrategien. Es liegen durchschnittliche altersspezifische Daten über einen Zeitraum von drei Jahren aus Abrechnungsdaten regionaler Kassenärztlicher Vereinigungen vor[55]. Aufgrund fehlender Messwiederholungsdaten zum Teilnahmeverhalten im deutschen Kontext wird im vorliegenden Modell die Teilnahmerate vereinfacht als durchschnittliche Teilnahmewahrscheinlichkeit bei jeder Screeninguntersuchung angenommen, die unabhängig von der früheren Screeningteilnahme ist (zufällige Teilnahmerate). Die im vorliegenden Bericht zugrunde gelegte Datenbasis hat sich zwar im Vergleich zum Vormodell verbessert, insofern die durchschnittlichen Teilnahmeraten durch Daten aus der Versorgungsforschung nun besser empirisch abgesichert sind[55]. Unterschiedliche Muster des Teilnahmeverhaltens konnten jedoch nicht separiert und dargestellt werden. Es kann nicht berücksichtigt werden, dass Frauen, die grundsätzlich seltener am Screening teilnehmen, eventuell ein höheres Risiko haben, am Screening im darauffolgenden Jahr ebenfalls nicht teilzunehmen (positive Korrelation). Umgekehrt wird der Effekt nicht berücksichtigt, dass es Frauen gibt, die nach Aussetzen des Screenings in einem Jahr im Folgejahr eine deutlich erhöhte Teilnahmewahrscheinlichkeit besitzen (negative Korrelation). Hier besteht demnach noch Forschungsbedarf einerseits in den Bereichen Psychologie und Public Health, um weitere Evidenz zum Teilnahmeverhalten zu erhalten, und andererseits sind weitere Modellanalysen durchzuführen, in denen der Effekt der verschiedenen Teilnahmeverhaltensweisen analysiert wird. Die folgenden Fragen sind von Interesse: Welche Art des Teilnahmeverhaltens der Frauen am Screening findet sich wie häufig in Deutschland? Gibt es bestimmte Verhaltensmuster und Teilnahmetypen und wie sehen diese aus? Wie ist die Reaktion auf die Teilnahmebereitschaft, wenn das Screeningintervall erhöht wird? Welche Motivationen führt Frauen dazu am Screening teilzunehmen oder nicht teilzunehmen? Ist es sinnvoll in Programme zur Verbesserung der Teilnahmeraten beispielsweise durch Einladungsverfahren zu investieren?

6.6.6.6 Sensitivität und Spezifität der Screeningtests

Eine sehr hohe Sensitivität eines Screeningtests insbesondere für die frühen Erkrankungsstadien, die eine relativ hohe Rückbildungswahrscheinlichkeit haben (z. B. CIN 1, CIN 2), kann zu unerwünschten Effekten führen wie beispielsweise unnötigen diagnostischen Abklärungen von positiven Befunden (Kolposkopie und Biopsie) oder sogar unnötigen Behandlungen. Diese verursachen neben medizinischen Kosten ferner unter Umständen einen temporären Lebensqualitätsverlust durch die Sorge der Frau über den positiven Testbefund, erzielen jedoch keinen medizinischen Effekt (Reduktion der Mortalität). Ebenso können bereits geringe Verluste in der Spezifität eines Screeningtests auf Populationsebene zu einem deutlichen Anstieg medizinischer Kosten und temporären Lebensqualitätsverlusten durch unnötige diagnostische Abklärungen von falsch-positiven Befunden (Kolposkopie und Biopsie) führen. Diese möglichen negativen Effekte werden in Screeningsettings mit kürzeren Screeningintervallen höher sein als in Screeningsettings mit längeren Intervallen. Werden Screeningtests mit hoher Sensitivität eingesetzt sollte daher vorab der mögliche Nutzen und die möglichen Risiken bei einer Anwendung in kurzen Screeningintervallen abgewägt werden. Das Gleiche gilt für eine verringerte Spezifität (z. B. HPV-Test bei sehr jungen Frauen). Das vorliegende Modell berücksichtigt keine Lebensqualität, da hierzu keine empirischen Daten für Deutschland zur Verfügung stehen. Aus diesem Grund lassen die vorliegenden Analyseergebnisse keine Schlussfolgerungen zur Kosten-Effektivität unter Berücksichtigung von lebensqualitätsadjustierter Lebenserwartung zu. Diesbezüglich besteht also weiterer Forschungsbedarf, insbesondere ist eine Integration von gesundheitsbezogener Lebensqualität in das entscheidungsanalytische Modell anzustreben.

6.6.6.7 Versorgungspraxis nach initialem Screeningbefund

Im vorliegenden Modell wird im Unterschied zu vielen anderen entscheidungsanalytischen Modellen, die eher von idealen bzw. leitliniengestützten Annahmen über das diagnostische und therapeutische Vorgehen im Anschluss an die im Primärscreening erhaltenen Testergebnisse ausgehen, versucht eine weniger optimistische Annahme einer realen Versorgungspraxis zu machen. Hierfür wurde in Anlehnung an die existierenden Leitlinien für Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms eine Expertenbefragung zur Einschätzung der realen Versorgungspraxis in Deutschland nach initialem Screeningbefund durchgeführt. Dieser Ansatz ermöglicht unter realistischeren Bedingungen eine bessere Prädiktion für die gegebenen Verhältnisse in Deutschland. Der andere Ansatz gibt eine Prädiktion für die ideale Situation der Einhaltung von Leitlinien in der Versorgungspraxis wieder und ist aufgrund der standardisierten Vorgehensweisen ggf. transparenter. Die Versorgungspraxis nach initialem Screeningbefund kann theoretisch für jede Screeningstrategie und jeden Screeningintervall unterschiedlich sein. Um die optimale Versorgungspraxis nach initialem Screeningbefund für jede Strategie und für jedes Screeningintervall zu identifizieren, müssten alle Kombinationen evaluiert und die nichtdominierten Praxismuster ausgewählt werden. Diese strukturellen Sensitivitätsanalysen sind sehr aufwändig und wurden bisher in keinem publizierten Modell für die Evaluation von HPV-Screeningstrategien in der Zervixkrebsfrüherkennung durchgeführt. Um jedoch den Einfluss von Behandlungsmustern herauszufinden, sollten in zukünftigen Untersuchungen auch solche strukturellen Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen medizinisch plausiblen Praxismustern für Diagnostik und Behandlung ins Auge gefasst werden. In der vorliegenden Analyse liegen die Effektivität und die Effizienz einiger Screeningstrategien sehr nahe beieinander, hier wäre der Wechsel der einen oder anderen Screeningstrategie von dominiert zu nichtdominiert und umgekehrt unter dem Einfluss verschiedener Praxismuster denkbar.

6.6.6.8 Kostendaten

Die Unterscheidung in privat und gesetzlich versicherte Patientinnen wird entsprechend den Daten des Mikrozensus von 2003 vorgenommen. Dabei werden gesetzlich versicherte Frauen, die eine private Zusatzversicherung für Wahlleistungen im Krankenhaus abgeschlossen haben, nicht zusätzlich berücksichtigt. Dies führt zu einer Unterschätzung der Kosten im stationären Setting, da unter Berücksichtigung ein höheres Gewicht der teureren stationären PKV-Kostenpakete der PKV resultieren würde.

Eine weitere Unterschätzung der Kosten im stationären Bereich kann aus der Betrachtung einer durchschnittlichen Patientin ohne Berücksichtigung von entgeltrelevanten Nebendiagnosen und Komplikationen resultieren. Da die Unterschätzung vor allem die Kosten der Tumorbehandlung betrifft, werden die Kosten weniger wirksamer Screeningstrategien insgesamt stärker unterschätzt als die Kosten wirksamerer Screeningstrategien, was sich nachteilig auf die Kosten-Effektivität der wirksameren Strategie auswirkt. Daraus resultiert ein konservativer Analyseansatz, der das HPV-Screening systematisch benachteiligt.

Eine Unterschätzung der Kosten für Privatpatientinnen kann sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich daraus resultieren, dass ggf. mehr Leistungen in den einzelnen Leistungspaketen für PKV-Patientinnen abgerechnet werden als dies für GKV-Patientinnen der Fall ist. Eine Befragung von niedergelassenen Experten könnte die versicherungsspezifisch unterschiedlichen Versorgungs-, bzw. Abrechnungsmuster ggf. besser zum Vorschein bringen. So kann davon ausgegangen werden, dass die über die GOÄ abgerechneten Leistungen im ambulanten wie auch stationären Bereich unterschätzt werden.

Um einen deutschen Standard in der Behandlung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen sowie von Rezidiven abbilden zu können, wurden drei Experten zu den Mengen befragt, in denen die einzelnen Leistungen innerhalb der Pakete erbracht werden. Nicht für alle abgefragten Leistungspakete konnten alle drei Meinungen der befragten Experten erfasst werden, was dazu führt, dass ggf. nur die Aussage eines einzigen Experten zur Mengenerhebung herangezogen werden kann. Da die drei Expertenmeinungen zum stadienspezifischen therapeutischen Vorgehen teils stark differieren, kann eine einzelne Meinung entsprechend mit hoher Unsicherheit behaftet sein und zu einer Verzerrung eines deutschen Standardvorgehens führen.

In der vorliegenden Studie werden allein direkte medizinische Kosten aus der Kostenträgerperspektive erhoben. Kostenträger wie z. B. Rentenversicherer, die für Rehabilitationsleistungen aufkommen können, werden jedoch nicht berücksichtigt.

6.7 Schlussfolgerungen/Empfehlungen

Basierend auf den vorliegenden Modellanalysen und den getroffenen Modellannahmen können die folgenden Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Gemessen an der Lebenserwartung, der Reduktion des Zervixkrebsrisikos und der Zervixkrebsmortalität ist die HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren in der Zervixkrebsfrüherkennung dem zytologischen Screeningtestverfahren nach Papanicolaou deutlich überlegen.
- Durch eine Einführung der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren in der Zervixkrebsfrüherkennung kann das Screeningintervall bei Frauen ohne erhöhtes Risiko für Zervixkrebs auf zwei Jahre erhöht werden.
- Für Frauen mit regelmäßiger Screeningteilnahme kann das Screeningintervall ggf. auf mehr als zwei Jahre erhöht werden. Gleiches gilt im Fall einer größeren relativen Sensitivitätserhöhung durch den HPV-DNA-Test.
- Für Frauen ohne erhöhtes Risiko ist die Anhebung der unteren Altersgrenze für den Screeningbeginn auf 25 Jahre ohne nennenswerten Effektivitätsverlust möglich und zu empfehlen
- In Populationen mit niedrigen Teilnahmeraten ist ein Screening mit kurzen Intervallen zu empfehlen.

Nach den vorliegenden Modellanalysen könnte die unter Wirksamkeits- und Wirschaftlichkeitsgesichtspunkten zu empfehlende Screeningstrategie unter Berücksichtigung der oben genannten Bedingungen ein Screening mit dem HPV-Test ab dem 30. LJ und dem Pap-Test vom 25. bis zum 29. LJ jeweils im 2-Jahres-Screeningintervall sein.

Da in der vorliegenden Modellierung ein konservativer Ansatz zuungunsten des HPV-Screenings verfolgt wird, könnten die Ergebnisse für das HPV-Screening in Wirklichkeit vergleichsweise besser ausfallen und das Screeningintervall könnte dann ggf. für Frauen ohne erhöhtes Risiko, die regelmäßig am Screening teilnehmen, auf drei Jahre verlängert werden.

Vor einer Empfehlung zur Verlängerung des Screeningintervalls sollten jedoch die evtl. negativen Auswirkungen auf das generelle Teilnahmeverhalten sowohl beim Zervixkrebsscreening, aber insbesondere auch bei weiteren gynäkologischen Untersuchungen berücksichtigt und entsprechende Maßnahmen getroffen werden.

Eine Umstellung vom opportunistischen Screening auf ein organisiertes Screeningprogramm wäre hier anzustreben, um eine qualitätskontrollierte Einführung von HPV-Screening und HPV-Impfung als Präventionsmaßnahmen für Zervixkrebs mit fortlaufender Outcome-Evaluation zu ermöglichen.

Das optimale medizinische Vorgehen nach einem initialem positiven Testergebnis bei Einführung des HPV-Primärscreenings sollte systematisch und evidenzbasiert untersucht und in Leitlinien fixiert werden.

Forschungsbedarf besteht

- in den Bereichen Psychologie und Public Health, um weitere Evidenz zum Teilnahmeverhalten zu erhalten, zudem sind weitere Modellanalysen durchzuführen, in denen der Effekt der verschiedenen Teilnahmeverhaltensweisen analysiert wird.
- zu den Auswirkungen des Screenings auf die Lebensqualität durch falsch-positive oder falsch-negative Testergebnisse (Interventionen, potenzieller Schaden, Ängste) und durch das Wissen, dass es sich bei der HPV-Infektion um eine sexuell übertragbare Infektion handelt.
- zur Untersuchung einer effektiven und kosteneffektiven Integration von Screening- und HPV-Impfstrategien zur Prävention des Zervixkarzinoms mittels erweiterter entscheidungsanalytischer Modelle.
- zu den Auswirkungen verschiedener möglicher Vorgehensweisen in Diagnostik und Therapie im Anschluss an ein Primärscreening bezüglich der optimalen Screeningstrategie.

6.8 Danksagung

Für die Durchführung dieses HTA wurde ein interdisziplinäres Expertenpanel zur wissenschaftlichen Beratung der Autoren des vorliegenden Berichts eingerichtet (siehe Abschnitt 6.4.7). Den Mitgliedern dieses Panels sei an dieser Stelle herzlich für Ihren wissenschaftlichen Rat und die Bereitstellung von Literatur, Dokumenten oder Daten gedankt. Für den HTA-Bericht sind ausschließlich die Autoren des Berichts verantwortlich.

Im Rahmen des Projekts wurde auf Vorarbeiten in den Bereichen HTA und Public Health Decision Modeling zurückgegriffen, die im ONCOTYROL – Center for Personalized Cancer Medicine durchgeführt wurden.

Frau Dr. Silke Siebert sei für die gründliche und kritische Durchsicht des Manuskripts gedankt.

Für den Inhalt der vorliegenden Version einschließlich der darin enthaltenen Daten sind ausschließlich die Autoren dieses Berichts verantwortlich.

7 Literaturverzeichnis

1. Anttila A, Ronco G. Description of the national situation of cervical cancer screening in the member states of the European Union. Eur J Cancer 2009, 45: 2685-2708.
2. Anttila A, von Karsa L, Aasmaa A, Fender M, Patnick J, Rebolj M, Nicula F, Vass L, Valerianova Z, Voti L, Sauvaget C, Ronco G. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. Eur J Cancer 2009, 45:2649-2458.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion des weiblichen Genitale. Nr. 015/027 ed, 2003. leitlinien.net (09.10.2009).
4. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener HG, Herbert A, Daniel J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. 2008.
5. Arbyn M, Rebolj M, De Kok IM, Fender M, Becker N, O'Reilly M, Andrae B. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. Eur J Cancer 2009, 45;2671-2678.
6. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. Vaccine 2006;24 Suppl 3:S3/78-89.
7. Arbyn M, Simoens C, Van Oyen H, Foidart JM, Goffin F, Simon P, Fabri V. Analysis of 13 million individual patient records pertaining to Pap smears, colposcopies, biopsies and surgery on the uterine cervix (Belgium, 1996-2000). Prev Med 2009;48(5): 438-443.
8. Bearman DM, MacMillan JP, Creasman WT. Papanicolaou smear history of patients developing cervical cancer: an assessment of screening protocols. Obstet Gynecol 1987;69(2):151-155.
9. Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. Med Decis Making 1983;3(4):419-458.
10. Berndt H, Hendel V. [The incidence of malignant neoplasms of the female genital organs in East Germany]. Zentralbl Gynakol 1984;106(3):145-151.
11. Bidus MA, Maxwell GL, Kulasingam S, Rose GS, Elkas JC, Chernofsky M, Myers ER. Cost-effectiveness analysis of liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. Obstet Gynecol 2006;107(5):997-1005.
12. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. Lancet Oncol 2009;10(4):321-322.
13. Brenner H, Wiebelt H, Ziegler H. [Progress in the early detection of cervix cancer from the viewpoint of the Saarland cancer register]. Geburtshilfe Frauenheilkd 1990;50(4):304-309.
14. Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of 3 methods to enhance the sensitivity of Papanicolaou testing. Jama 1999;281(4):347-353.
15. Bundesministerium für Gesundheit. Nationaler Krebsplan. www.bmg.bund.de/cln_091/nn_1168248/SharedDocs/Standardartikel/DE/AZ/K/Glossar-Krebs/Nationaler-Krebsplan-Wichtige-Handlungsfelder.html#doc1193830bodyText9. 2009 (09.10.2009).
16. Bundesministerium für Gesundheit. Pressemitteilung: Bundesgesundheitsministerin Ulla Schmidt eröffnet Nationale Krebskonferenz. www.bmg.bund.de/cln_169/nn_1169112/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2009/Presse-2-2009/pm-23-06-09-krebskonferenz.html?__nnn=true. 2009 (09.10.2009).
17. Canfell K, Barnabas R, Patnick J, Beral V. The predicted effect of changes in cervical screening practice in the UK: results from a modelling study. Br J Cancer 2004;91(3):530-536.
18. Castellsague X, De Sanjose S, Aguado T, Louie KS, Bruni L, Munoz N, Diaz M, Irwin K, Gacic M, Beauvais O, Albero G, Ferrer E, Byrne S, Bosch FX. HPV and Cervical Cancer in the World: 2007 Report. Vaccine 2007;25(Suppl 3):C1-C230.

19. Castle PE. The evolving definition of carcinogenic human papillomavirus. Infect Agent Cancer 2009;4:7.
20. Castle PE, Solomon D, Saslow D, Schiffman M. Predicting the effect of successful human papillomavirus vaccination on existing cervical cancer prevention programs in the United States. Cancer 2008;113(10 Suppl):3031-3035.
21. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. Vaccine 2006;24 Suppl 3:S3/26-34.
22. Council of the European Union. Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. Off J Eur Union 2003;L 327:34-38.
23. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, Dillner J, Meijer CJ. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. Vaccine 2008;26 Suppl 10:K29-41.
24. Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, Lorincz A, Chan WK, Krausz T, Soutter P. HPV testing in primary screening of older women. Br J Cancer 1999;81(3):554-558.
25. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, Szarewski A, Birembaut P, Kulasingam S, Sasieni P, Iftner T. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. Int J Cancer 2006;119(5):1095-1101.
26. Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening. Vaccine 2006;24 Suppl 3:S3/90-97.
27. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V., 2008. www.dggg.de/fileadmin/public_docs/Leitlinien/g_01_02_06_diagnostik_therapie_zervixkarzinoms.pdf (22.04.2010)
28. Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Interdisziplinäre S2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. Deutsche Krebsgesellschaft e. V., 2004.
29. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, de Sanjose S, Naucler P, Lloveras B, Kjaer S, Cuzick J, van Ballegooijen M, Clavel C, Iftner T. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. Bmj 2008;337:a1754.
30. Doll R, Waterhouse JW, Muir CS. Cancer incidence in five continents. Berlin, Heidelbert, New York: Springer-Verlag. 1970.
31. Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, Mavros P, Jonsson B. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? Value Health 2004;7(5):518-528.
32. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. Emerg Infect Dis 2007;13(1):28-41.
33. Fachgesellschaften GfV/DGGG/GMDS/DAE. (Verantwortliche Autoren: Blettner MF, B; Gismann L; Iftner T; Ikenberg H; Klug S; Petry KU; Pfister H; Schneider, A). Gemeinsame Stellungnahme der Fachgesellschaften GfV, DGGG, GMDS, DAE zum Fragenkatalog mit dem Thema "Früherkennung des Zervixkarzinoms" für den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen, Arbeitsausschuss "Prävention". 2004.
www.gmds.de/publikationen/8_Gemeinsame_stell_zervixkarzinom_2004.pdf
34. Gandjour A, Lauterbach KW. Allokationsproblematik im Kontext beschränkter finanzieller Ressourcen. Internist 1999;40(3):255-259.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Methoden zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. www.g-ba.de/downloads/40-268-107/2006-12-19_-KFU-HPV-Zervix_TGr.pdf). 2006 (09.10.2009).

36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bekanntmachung [1793 A] eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien: Merkblatt Zervixkarzinomfrüherkennung. www.g-ba.de/downloads/39-261-716/2008-08-21-KFU-Merkbaltt-Zervix_BAnz.pdf. 2008 (09.10.2009).
37. Gilman J, Myatt M. EpiCalc 2000 (computer program). Version 1.02 ed Brixton Books, 1998.
38. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-Effectiveness in Health and Medicine. New York: Oxford University Press Inc. 1996.
39. Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. J Natl Cancer Inst 2008;100(5):308-320.
40. Goldie S, Kuhn L, Denny L, Pollack A, Wright TC. Policy Analysis of Cervical Cancer Screening Strategies in Low-Resource Settings: Clinical Benefits and Cost-effectiveness. JAMA 2001;285(24):3107-3115.
41. Goldie SJ, Goldhaber-Fiebert JD, Garnett GP. Chapter 18: Public health policy for cervical cancer prevention: the role of decision science, economic evaluation, and mathematical modeling. Vaccine 2006;24 Suppl 3:S3/155-163.
42. Goldie SJ, Kim JJ, Myers E. Chapter 19: Cost-effectiveness of cervical cancer screening. Vaccine 2006;24 Suppl 3:S3/164-170.
43. Goldie SJ, Kim JJ, Wright TC. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. Obstetrics and Gynecology 2004;103(4):619-631.
44. Goldie SJ, Kuntz KM. A potential error in evaluating cancer screening: a comparison of 2 approaches for modeling underlying disease progression. Med Decis Making 2003;23(3):232-241.
45. Grady D. Guidelines Push Back Age for Cervical Cancer Tests. New York Times, 2009. www.nytimes.com/2009/11/20/health/20pap.html (01.12. 2009).
46. Greiner W, Hoffmann C. Leitlinien zur gesundheitsökonomischen Evaluation. In: Leidl R, von der Schulenburg JM, Wasem J (Hrsg.). Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation – eine internationale Perspektive. Health Technology Assessment. Vol. Band 9. Baden-Baden: Nomos. 1999;129-155.
47. Gustafsson L, Ponten J, Bergstrom R, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. Int J Cancer 1997;71(2):159-165.
48. Hakama M, Miller A, Day N. Scrrening for cancer of the uterine cervix. From the IARC Working Group on Cervical Cancer Screening and the UICC Project Group on the Evaluation of Screening Programmes for Cancer. IARC Sci. Publ. 1986:1-315.
49. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration. Available from www.cochrane-handbook.org, 2009 (09.10.2009).
50. Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, Glass AG, Greer CE, Zhang T, Scott DR, Rush BB, Lawler P, Sherman ME, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. J Infect Dis 1994;169(2):235-240.
51. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1998;338(7):423-428.
52. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, Altekruse SF, Feuer EJ, Huang L, Mariotto A, Miller BA, Lewis DR, Eisner MP, Stinchcomb DG, Edwards BK. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site. 2009. seer.cancer.gov/csr/1975_2006.
53. Hunink M, Glasziou P. Decision making in health and medicine. Integrating evidence and values. Cambridge, UK: Cambridge University Press. 2001.

54. IQWiG. Entwurf einer Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung. Version 2.0. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2009.

55. Kerek-Bodden H, Altenhofen L, Brenner G, Franke A. Durchführung einer versicherten-bezogenen Untersuchung zur Inanspruchnahme der Früherkennung auf Zervixkarzinom in den Jahren 2002, 2003 und 2004 auf der Basis von Abrechnungsdaten. Berlin: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland, 2008.

56. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. Jama 2002;287(18):2382-2390.

57. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy. J Natl Cancer Inst 2005;97(12):888-895.

58. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, DeRouen TA, Galloway DA, Vernon D, Kiviat NB. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. N Engl J Med 1992;327(18):1272-1278.

59. Kulasingam SL, Kim JJ, Lawrence WF, Mandelblatt JS, Myers ER, Schiffman M, Solomon D, Goldie SJ. Cost-effectiveness analysis based on the atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesion Triage Study (ALTS). J Natl Cancer Inst 2006;98(2):92-100.

60. Kulasingam SL, Myers ER, Lawson HW, McConnell KJ, Kerlikowske K, Melnikow J, Washington AE, Sawaya GF. Cost-effectiveness of extending cervical cancer screening intervals among women with prior normal pap tests. Obstet Gynecol 2006;107(2 Pt 1):321-328.

61. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. Lancet 2006;367(9509):489-498.

62. Legood R, Gray A, Wolstenholme J, Moss S. Lifetime effects, costs, and cost effectiveness of testing for human papillomavirus to manage low grade cytological abnormalities: results of the NHS pilot studies. Bmj 2006;332(7533):79-85.

63. Leidl R. Der Effizienz auf der Spur: Eine Einführung in die ökonomische Evaluation. In: Schwartz F, Badura B, Leidl R, Raspe H, Siegrist J, Walter U (Hrsg.). Das Public Health Buch: Gesundheit und Gesundheitswesen. Urban & Schwarzenberg. 1998;346-369.

64. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang Y, Gold K, Barter J, Shah K. Benefits and Costs of Using HPV Testing to Screen for Cervical Cancer. JAMA 2002;287(18):2372-2381.

65. McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. Pharmacoeconomics 2008;26(9):733-744.

66. McCaffery K, Waller J, Nazroo J, Wardle J. Social and psychological impact of HPV testing in cervical screening: a qualitative study. Sex Transm Infect 2006;82(2):169-174.

67. McCrory DC, Matchar DB. Evaluation of cervical cytology - systematic review. Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ), 1999.

68. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, Arbyn M, Bosch FX, Cuzick J, Dillner J, Heideman DA, Snijders PJ. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. Int J Cancer 2009;124(3):516-520.

69. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1998;91(4):626-631.

70. Mittendorf T, Nocon M, Roll S, Mühlberger N, Sroczynski G, Siebert U, Willich SN, von der Schulenburg J. HPV-DNA-Diagnostik zur Zervixkarzinomfrüherkennung. Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 58. Köln: DAHTA@DIMDI, 2007.

71. Mittendorf T, Petry KU, Iftner T, Greiner W, von der Schulenburg JM. Economic evaluation of human papillomavirus screening in Germany. Eur J Health Econ 2003;4(3):209-215.

72. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. Vaccine 2006;24 Suppl 3:S3/42-51.

73. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, Darragh TM, Brescia R, Kanowitz S, Miller SB, Stone J, Hanson E, Palefsky J. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. J Pediatr 1998;132(2):277-284.

74. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, Miller S, Canjura-Clayton KL, Farhat S, Broering JM, Darragh TM. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. Lancet 2004;364(9446):1678-1683.

75. Mühlberger N, Sroczynski G, Esteban E, Mittendorf T, Miksad RA, Siebert U. Cost-effectiveness of primarily human papillomavirus-based cervical cancer screening in settings with currently established Pap screening: A systematic review commissioned by the German Federal Ministry of Health. Int J Technol Assess Health Care 2008;24(2):184-192.

76. Munoz N, Kato I, Bosch FX, Eluf-Neto J, De Sanjose S, Ascunce N, Gili M, Izarzugaza I, Viladiu P, Tormo MJ, Moreo P, Gonzalez LC, Tafur L, Walboomers JM, Shah KV. Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women. Sex Transm Dis 1996;23(6):504-510.

77. Myers E. The impact of HPV vaccination on cervical cancer. International Journal of Cancer – Supplement.(13) 2002:21.

78. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. American Journal of Epidemiology 2000;151(12):1158-1171.

79. N. N. Frauengesundheitsbericht Bremen 2001. Freie Hansestadt Bremen: Der Senator für Arbeit, Frauen, Gesundheit, Jugend und Soziales. Abteilung Gesundheitswesen, Referat Gesundheitsberichterstattung, 2002. www.bremen.de/info/frauengesundheitsbericht.

80. N. N. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 45, August 2003: (Replaces Committee Opinion Number 152, March 1995): Cervical Cytology Screening. Obstetrics & Gynecology 2003;102(2):417-427.

81. N. N. Mitteilungen: Neufassung der „Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Cervix uteri“. Dtsch Arztebl 2007;104(36):A-2446/B-2162/C-2094.

82. N. N. ACOG Practice Bulletin No. 109: Cervical Cytology Screening. Obstetrics & Gynecology 2009;114(6):1409-1420.

83. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. Ann Intern Med 2000;132(10):810-819.

84. National Board of Health – Danish Centre for Health Technology Assessment. Reduction in the risk of cervical cancer by vaccination against human papillomavirus (HPV) – a health technology assessment. In: Kristensen FB, Horder M, Bakketeig L (Hrsg.). Danish Health Technology Assessment. Copenhagen: National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment, 2007.

85. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, Radberg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Hagmar B, Johansson B, Rylander E, Dillner J. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. J Natl Cancer Inst 2009;101(2):88-99.

86. Neilson A, Freiesleben de Blasio B. Economic Evaluation of the human papillomavirus (HPV)-vaccination in Norway. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, 2007.

87. Petry KU, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho Gomes H, Holz B, Schopp B, Garbrecht-Buettner S, Davies P, Boehmer G, van den Akker E, Iftner T. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. Br J Cancer 2003;88(10):1570-1577.

88. QIAGEN. Identifikation von Frauen mit HPV-Hochrisikotypen 16, 18 und 45 könnte laut Forschern frühere medizinische Eingriffe zur Bekämpfung von Gebärmutterhalskrebs ermöglichen. www.presseportal.de/pm/76066/1301449/qiagen. 2008 (09.10.2009).

89. Raffle A, Gray JAM, Piribauer F, Gartlehner G, Mad P, Waechter F. Screening. Durchführung und Nutzen von Vorsorgeuntersuchungen. Bern: Verlag Hans Huber, Hogrefe AG. 2009.

90. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. In: Robert Koch Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg), ed. Berlin, 2008.

91. Rothgang H, Niebuhr D, Wasem J, Gress S. [The National Institute for Clinical Excellence (NICE)]. Gesundheitswesen 2004;66(5):303-310.

92. Sawaya G, Kerlikowske K, Lee N, Gildengorin G, Washington A. Frequency of cervical smear abnormalities within 3 years of normal cytology. Obstetrics & Gynecology. 2000;96(2):219-223.

93. Sawaya GF. Should routine screening Papanicolaou smears be done for women older than 65 years? Archives of Internal Medicine 2004;164(3):243-5; discussion 247-248.

94. Sawaya GF. Cervical-cancer screening--new guidelines and the balance between benefits and harms. N Engl J Med 2009;361(26):2503-2505.

95. Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, Lawson HW, Kerlikowske K, Melnikow J, Lee NC, Gildengorin G, Myers ER, Washington AE. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings.[see comment]. New England Journal of Medicine 2003;349(16):1501-1509.

96. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 2007;370(9590):890-907.

97. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritza S, Kuhne-Heid R, Nindl I, Muller B, Haerting J, Durst M. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. Int J Cancer 2000;89(6):529-534.

98. Schoeffski O, Schumann A. Das Schwellenwertkonzept. In: Schoeffski O, Graf v. d. Schulenburg JM (Hrsg.). Gesundheitsökonomische Evaluation. Vol. 3rd. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 2008;139-166.

99. Sherlaw-Johnson C, Philips Z. An evaluation of liquid-based cytology and human papillomavirus testing within the UK cervical cancer screening programme. British Journal of Cancer 2004;91(1):84-91.

100. Siebert U. Transparente Entscheidungen in Public Health mittels systematischer Entscheidungsanalyse. In: Schwartz FW, Badura B, Leidl R, Raspe H, Siegrist J, Walter U (Hrsg.). Das Public Health Buch. Gesundheit und Gesundheitswesen. 2nd ed. München: Urban & Fischer. 2003;485-502.

101. Siebert U. When should decision-analytic modeling be used in the economic evaluation of health care? [Editorial]. European Journal of Health Economics 2003;4(3):143-150.

102. Siebert U, Kurth T. Lebensqualität als Parameter von medizinischen Entscheidungsanalysen. In: Ravens-Sieberer U, Cieza A, von Steinbüchel N, Bullinger M (Hrsg.). Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin. Landsberg: Ecomed. 2000;365-392.

103. Siebert U, Muhlberger N, Schoeffski O. Evidenzsynthese: Metaanalysen und Entscheidungsanalysen. In: Schoffski O, Graf v. d. Schulenburg JM (Hrsg.). Gesundheitsökonomische Evaluation. Vol. 3rd. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 2008;261-310.

104. Siebert U, Muth C, Sroczynski G, Velasco-Garrido M, Gerhardus A, Gibis B. Dünnschichtpräparationen und computergestützte Untersuchungen von Zervixabstrichen im Rahmen der Krebsfrüherkennung – Medizinische Effektivität, gesundheitsökonomische Evaluation und systematische Entscheidungsanalyse. In: Schwartz F, Gerhardus A, Köbberling J, Raspe H, Schulenburg J (Hrsg.). HTA Schriftenreihe. Vol. 35. Sankt Augustin: Asgard-Verlag. 2003.

105. Siebert U, Sroczynski G, Hillemanns P, Engel J, Stabenow R, Stegmaier C, Voigt K, Gibis B, Holzel D, Goldie SJ. The German Cervical Cancer Screening Model: development and validation of a decision-analytic model for cervical cancer screening in Germany. Eur J Public Health 2006;16(2):185-92.

106. Siebert U, Sroczynski G, Voigt K, Gibis B, Aidelsburger P, Engel J, Wasem J, Hillemanns P, Hölzel D, Goldie S. German Health Technology Assessment of New Cervical Cancer Screening Technologies. Systematic Economic Review And Decision-Analysis. Conference of The European Society for Medical Decision Making (ESMDM). Taormina, Sicily, Italy, 2002, 185-192.

107. Siebert U, Sroczynski G, Voigt K, Gibis B, Goldie S. New Cervical Cancer Screening Technologies Are Cost-Effective for Screening Intervals of 3 Years. 18th Annual Meeting of The International Society of Technology Assessment in Health Care (ISTAHC) [Abstract]. Berlin, Germany, 2002.

108. Siebert U, Sroczynski G, Voigt K, Gibis B, Wasem J, Hillemanns P, Goldie S. German Health Technology Assessment of New Cervical Cancer Screening Technologies. Systematic Economic Review And Decision-Analysis. [Abstract]. 24th Annual Meeting of The Society for Medical Decision Making (SMDM). Baltimore, Maryland, USA, 2002.

109. Siebert U, Zietemann V, Sroczynski G. [Pharmacogenomics Bias – Systematic Distortion of Study Results by Genetic Heterogeneity] GMS Health Technol Assess 2008;4(Doc03):1-7.

110. Sloan FA. Valuing Health Care, Costs, Benefits, and Effectiveness of Pharmaceuticals and Other Medical Technologies. Cambridge: Cambridge University Press. 1995.

111. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993;13(4):322-338.

112. Sroczynski G. Effektivität und Kosteneffektivität neuer und kombinierter Screeningtechnologien im Rahmen der Zervixkrebs-Früherkennung in Deutschland – Systematische Entscheidungsanalysen im Rahmen eines Health Technology Assessments. Klinische Zytologie Referate der 17. Fortbildungstagung 2003:276-281.

113. Sroczynski G, Siebert U, Voigt K, Gibis B, Aidelsburger P, Wasem J, Hillemanns P, Engel J, Hölzel D, Goldie S. Cost-Effectiveness of New Cervical Cancer Screening Technologies. A German Health Technology Assessment And Decision-Analysis. (ISPOR Best New Investigator Poster Presentation Award 2002). 5th Annual European Congress of The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Rotterdam, Netherlands, 2002.

114. Sroczynski G, Siebert U, Voigt K, Gibis B, Aidelsburger P, Wasem J, Hillemanns P, Engel J, Hölzel D, Goldie S. Die Rolle des Teilnahmeverhaltens bei gesundheitspolitischen Empfehlungen zu Screeningintervallen bei der Früherkennung von Zervixkrebs – Analysen im Rahmen eines HTA. Posterpreis 2003. 48th Meeting of the German Society for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology (GMDS). Münster, Deutschland, 2003.

115. Sroczynski G, Siebert U, Voigt K, Gibis B, Aidelsburger P, Wasem J, Hillemanns P, Engel J, Hozel D, Goldie S. Cost-effectiveness of new cervical cancer screening technologies: A German health technology assessment and decision-analysis. Value in Health 2002;5(6):536-537.

116. Statistisches Bundesamt. Online-Auftritt des statistischen Bundesamtes. www.destatis.de. (09.10.2009).

117. Statistisches Bundesamt. Sterbetafel 2004-2006. www.genesis.destatis.de/genesis/online/logon. 2007 (09.10.2009).

118. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2008. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2008. www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/SharedContent/Oeffentlich/AI/IC/Publikationen/Jahrbuch/VGR,property=file.pdf (09.10.2009).

119. Syrjanen K, Kataja V, Yliskoski M, Chang F, Syrjanen S, Saarikoski S. Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda System. Obstet Gynecol 1992;79(5 (Pt 1)):675-682.

120. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. Emerg Infect Dis 2004;10(11):1915-1923.

121. Tumorregister München. Basisstatistiken C53: Zervixkarzinominzidenzen 1998-2005. 2007. www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C53__G.pdf (01.12.2009).

122. Tumorzentrum München. Manual. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge: Zervixkarzinom. In: Hillemanns P, Höß C, Kürzl, R, ed Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität, 2004;90.

123. van Ballegooijen M, Hermens R. Cervical cancer screening in the Netherlands. Eur J Cancer 2000;36(17):2244-2246.

124. van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle ME, Warmerdam PG, Meijer CJ, Walboomers JM, Habbema JD. Present evidence on the value of HPV testing for cervical cancer screening: a model-based exploration of the (cost-)effectiveness. Br J Cancer 1997;76(5):651-657.

125. van Oortmarssen GJ, Habbema JD. Epidemiological evidence for age-dependent regression of pre-invasive cervical cancer. Br J Cancer 1991;64(3):559-565.

126. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, McPherson K, Coulter A, Yeates D. The epidemiology of hysterectomy: findings in a large cohort study. Br J Obstet Gynaecol 1992;99(5):402-407.

127. von der Schulenburg J, Greiner W, Jost F, Klusen N, Kubin M, Leidl R, Mittendorf T, Rebscher H, Schöffski O, Vauth C, Volmer T, Wahler S, Wasem J, Weber C. Deutsche Empfehlungen zur gesundheits-ökonomischen Evaluation – dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsens. Gesundh ökon Qual manag 2007;12:285-290.

128. Wasem J. QALY-League-Tables – Ein Weg zu mehr Ergebnisorientierung im Gesundheitswesen? In: Laaser U, Schwalbe A (Hrsg.). Das Gesundheitswesen in Deutschland: Von der Kosten- zur Nutzenorientierung. Gesundheitswissenschaftliche Analysen. Lage: Verlag Hans Jacobs. 1999;105-115.

129. Wasem J, Siebert U. Gesundheitsökonomische Parameter einer Evidence-based medicine. Zeitschrift fur Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 1999;93(6):427-436.

130. Watson M, Saraiya M, Benard V, Coughlin SS, Flowers L, Cokkinides V, Schwenn M, Huang Y, Giuliano A. Burden of cervical cancer in the United States, 1998-2003. Cancer 2008;113(10 Suppl):2855-2864.

131. WHO. The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva: World Health Organization, 2002.

132. WHO. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. WHO Weekly Epidemiological Record 2009(15):117-132.

8 Anhang

8.1 Literaturrecherche

8.1.1 Elektronische Datenbanken

Recherche zu Testgütekriterien des HPV-DNA-Tests

Tabelle 37: Recherchestrategie in EMBASE 1998 bis 2009 Woche 7 mit Oberfläche Ovid am 20.02.2009 Begrenzung auf 2006 bis 2009

Suchschritt	Schlagwort	Treffer
1	exp Uterine Cervix Dysplasia/	1869
2	exp Uterine Cervix Cancer/	29773
3	exp Uterine Cervix Carcinoma/	10477
4	exp Uterine Cervix Carcinoma in Situ/	5048
5	exp Papilloma Virus/ (19688)	19688
6	mass screening/ or cancer screening/	35451
7	Early Diagnosis/	37158
8	"Sensitivity and Specificity"/	49765
9	Diagnostic Accuracy/	124470
10	Diagnostic Value/	99905
11	(cervix or cervical).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	98717
12	(cervix or cervical).ti,ab.	82414
13	HPV.ti,ab.	13212
14	HPV.mp.	13261
15	human papilloma*.mp.	14986
16	"human papilloma*".ti,ab.	14408
17	test.ti.	44885
18	test.ti,ab.	456259
19	testing.ti,ab.	164777
20	testing.ti.	31039
21	assay.ti.	32633
22	assay.ti,ab.	251153
23	"diagnos*".ti,ab.	770697
24	"diagnos*".ti.	160540
25	"detect*".ti.	118733
26	"detect*".ti,ab.	828822
27	"predict*".ti,ab.	449333
28	"predict*".ti.	82827
29	sensitivity.ti,ab.	260714
30	specificity.ti,ab.	165217
31	predictive value.ti,ab.	31132
32	"ROC curve*".ti,ab.	5635
33	"receiver operating characteristics curve*".ti,ab.	508
34	"false positive rate*".ti,ab.	3107
35	"detection rate*".ti,ab.	6374
36	25 or 28 or 21 or 24 or 17 or 20	445700
37	27 or 22 or 18 or 26 or 23 or 19	2326991
38	4 or 1 or 3 or 2	30581
39	6 or 7	69161
40	8 or 10 or 9	218787
41	38 and 39 and 40 and 5	364
42	Mass Screening/	8672
43	Early Diagnosis/	37158

Tabelle 37: Recherchestrategie in EMBASE 1998 bis 2009 Woche 7 mit Oberfläche Ovid am 20.02.2009 Begrenzung auf 2006 bis 2009 – Fortsetzung

44	Screening/	33084
45	Screening Test/	28472
46	Cancer Screening/	27839
47	42 or 46 or 45 or 43 or 44	126731
48	38 and 40 and 47 and 5	413
49	15 or 14	17746
50	11 and 49 and 36 and 47	505
51	11 and 49 and 37 and 47	1204
52	50 or 48	735
53	limit 52 to yr="2006 - 2008"	271
54	11 and 49 and 36	1715
55	54 or 48	1945
56	limit 55 to yr="2006 - 2009"	551
57	from 56 keep 1-551	551

Tabelle 38: Recherchestrategie in MEDLINE und OLDMEDLINE mit Oberfläche Ovid am 20.02.2009 Begrenzung auf 2006 bis 2009

Suchschritt	Schlagwort	Treffer
1	exp Uterine Neoplasms/ or exp Uterine Cervical Dysplasia/ or exp Uterine Cervical Neoplasms/	84902
2	exp Human papillomavirus 6/ or exp Papillomavirus Infections/ or exp Human papillomavirus 16/ or exp Human papillomavirus 11/ or exp Human papillo-mavirus 18/	15585
3	exp DNA Probes, HPV/	903
4	exp Mass Screening/	91088
5	exp Early Diagnosis/	4361
6	"Sensitivity and Specificity"/	198402
7	cervix.ab,ti.	32437
8	cervical.ab,ti.	121752
9	HPV.ab,ti.	15480
10	"human papilloma*".ab,ti.	16961
11	"test*".ti.	265698
12	"diagnos*".ti.	368137
13	"detect*".ti.	189928
14	"compar*".ti.	358958
15	accuracy.ti.	17363
16	"evaluat*".ti.	292569
17	assay.ti.	57763
18	screening.ti.	71601
19	predictive value.ab,ti.	37598
20	sensitivity.ab,ti.	369576
21	specificity.ab,ti.	233769
22	"ROC curve*".ab,ti.	6723
23	"receiver operating characteristics curve*".ab,ti.	586
24	"false positive rate*".ab,ti.	4039
25	"detection rate*".ab,ti.	8166
26	screening.ab,ti.	215873
27	"diagnos*".ab,ti.	1188430
28	exp DNA, Viral/	66673
29	28 or 3 or 2	79292
30	4 or 5	94738
31	6 and 1 and 30 and 29	161

Tabelle 38: Recherchestrategie in MEDLINE und OLDMEDLINE mit Oberfläche Ovid am 20.02.2009 Begrenzung auf 2006 bis 2009 – Fortsetzung

32	8 or 7	142839
33	10 or 9	20395
34	11 or 18 or 16 or 13 or 17 or 12 or 15 or 14	1482051
35	25 or 22 or 21 or 24 or 23 or 19 or 20	545970
36	35 and 33 and 32 and 34 and 26	369
37	36 or 31	450
38	limit 37 to yr="2006 - 2009"	181
39	35 and 33 and 32 and 34	775
40	39 or 31	849
41	limit 40 to yr="2006 - 2009"	274
42	from 41 keep 1-274	274

Nach Entfernung der Duplikate ergaben sich 633 Treffer. Die einbezogenen Literaturstellen sind unter 7.2 genannt.

8.1.2 Internetrecherche

Tabelle 39: Auflistung der Internetquellen

Institution	Webseite
Allgemeine Ortskrankenkasse (AOK)	www.aok.de
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	www.uni-düsseldorf.de/WWW/AWMF/ bzw. www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/index/view
Cancerindex	www.cancerindex.org
Cancernet	cancernet.nci.nih.gov/ bzw. www.cancer.gov/cancertopics/types/cervical
Cervical Cancer Consortium Europe	www.cancer-network.de
Cochrane Library	www.cochrane.org
Deutsche Agentur für Health Technology Assessment am Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)	www.dahta.dimdi.de
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.	www.dggg.de
Deutsches Krebsforschungsinstitut	www.dkfz-heidelberg.de
European Cervical Cancer Association	www.ecca.info/de
European Cervical Cancer Screening Network	www.cancer-network.de/cervical
European Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynaecology	www.esidog.com
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	www.g-ba.de
Gemeinsames Krebsregister Berlin	www.krebsregister-berlin.de
Gesundheitsberichterstattung Deutschland	www.gbe-bund.de
HTA Deutschland	www.aqs.de/hta/hta-d.htm
International Agency for Research on Cancer	www.iarc.fr
Kassenärztliche Bundesvereinigung	www.kbv.de
Leitlinien Europa und Deutschland, deutsche Tumorregister, Zytologiefachgesellschaften	www.zytologie.de
Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V.	www.mds-ev.de
NHS Center for Reviews and Dissemination Databases (NHS)	www.hta.nhsweb.nhs.uk/ bzw. www.ncchta.org
Oncolink	www.oncolink.upenn.edu/cancernet
Robert-Koch-Institut	www.rki.de
Saarländisches Krebsregister	www.krebsregister.saarland.de
Spitzenverband Bund der Krankenkassen	www.gkv-spitzenverband.de/Home.gkvnet

Tabelle 39: Auflistung der Internetquellen – Fortsetzung

Statistisches Bundesamt Deutschland	www.stabu.de bzw. http://www.destatis.de
Tumorzentrum München	tzm.web.med.uni-muenchen.de/ bzw. trm.web.med.uni-muenchen.de
Universität Jena	www.uni-jena.de/ufk/cd/folder/start.htm
Verband privater Krankenversicherer	www.pkv.de
Wissenschaftliches Institut der AOK	wido.de/links.html
World Health Organisation	www.who.int bzw. www.who.int/hpvcentre/publications/en
Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung der Bundesrepublik Deutschland	www.zi-berlin.de

8.1.3 Weitere Tabellen zu den Ergebnissen

Tabelle 40: Absolutes Lebenszeitrisiko an Zervixkrebs zu erkranken und zu versterben, absolute und relative Reduktion des Risikos im Vergleich zu keinem Screening

	Lebenszeitrisiko für Zervixkarzinom			Lebenszeitrisiko für Zervixkarzinom – Todesfälle		
	Absolute Fälle	Absolute Reduktion versus kein Screening	Relative Reduktion versus kein Screening	Absolute Fälle	Absolute Reduktion versus kein Screening	Relative Reduktion versus kein Screening
	Pro 100.000	Pro 100.000	%	Pro 100.000	Pro 100.000	%
6. HPV, 1 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	81	3.024	97,4	1,2	44,76	97,0
2. Pap, 1 J, Alter: 20 J	226	2.878	92,7	3,4	42,61	92,4
16. HPV + Pap-Triage, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	259	2.846	91,7	3,8	42,13	91,3
13. HPV + Pap, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	261	2.844	91,6	3,9	42,10	91,3
7. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	267	2.838	91,4	3,9	42,02	91,1
10. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	274	2.831	91,2	4,1	41,91	90,9
17. HPV + Pap-Triage, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	471	2.634	84,8	7,0	39,00	84,5
14. HPV + Pap, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	475	2.630	84,7	7,0	38,94	84,4
8. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	477	2.628	84,7	7,1	38,92	84,4
11. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	493	2.612	84,1	7,3	38,67	83,8
3. Pap, 2 J, Alter: 20 J	605	2.499	80,5	9,0	37,01	80,2
18. HPV + Pap-Triage, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	862	2.243	72,2	12,8	33,22	72,0
15. HPV + Pap, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	867	2.238	72,1	12,8	33,15	71,9
9. HPV, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	868	2.237	72,0	12,9	33,13	71,8
12. HPV, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	890	2.215	71,3	13,2	32,81	71,1
4. Pap, 3 J, Alter: 20 J	937	2.167	69,8	13,9	32,11	69,6
5. Pap, 5 J, Alter: 20 J	1.450	1.655	53,3	21,5	24,53	53,2
1. Kein Screening	3.105	0	0,0	46,1	0,00	0,0

* Im Alter von 20 bis 29 Jahren.

HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr. LT = Lebenstag. Pap = Test nach Papanicolaou.

Tabelle 41: Undiskontierte absolute Restlebenserwartung und undiskontierte Kosten

Strategie	Restlebenserwartung (J)	Undiskontierte Kosten (Euro)
1. Kein Screening	67,31	339
1-J-Intervall		
2. Pap, 1 J, Alter: 20 J	67,55	1.084
6. HPV, 1 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	67,56	1.394
2-J-Intervall		
3. Pap, 2 J, Alter: 20 J	67,53	625
7. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	67,55	883
10. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	67,55	759
13. HPV + Pap, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	67,55	856
16. HPV + Pap-Triage, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	67,55	800
3-J-Intervall		
4. Pap, 3 J, Alter: 20 J	67,50	488
8. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	67,54	701
11. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	67,53	578
14. HPV + Pap, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	67,53	639
17. HPV + Pap-Triage, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	67,54	663
5-J-Intervall		
5. Pap, 5 J, Alter: 20 J	67,46	396
9. HPV, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	67,51	609
12. HPV, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	67,51	487
15. HPV + Pap, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	67,51	525
18. HPV + Pap-Triage, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	67,51	621

* Im Alter von 20 bis 29 Jahren.

HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr. Pap = Test nach Papanicolaou.

Tabelle 42: Absolute und inkrementelle diskontierte Kosten und Lebenserwartung sowie IKEV*

Strategie	Diskontierte Kosten (Euro)	Inkr. Diskontierte Kosten (Euro)	Diskontierte Lebenserwartung (J)	Inkr. Effekte (J)n	IKEV (Euro/LJ)
1. Kein Screening	87		28,83		
5. Pap, 5 J, Alter: 20 J	159	73	28,86	0,0285	2.600
4. Pap, 3 J, Alter: 20 J	215	55	28,87	0,0078	7.100
12. HPV, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	232	18	28,87	0,0007	Erweitert dominiert
15. HPV + Pap, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	248	16	28,87	0,0003	Erweitert dominiert
11. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	266	18	28,87	0,0048	9.000
3. Pap, 2 J, Alter: 20 J	287	21	28,87	-0,0010	Dominiert
18. HPV + Pap-Triage, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	288	22	28,87	-0,0046	Dominiert
14. HPV + Pap, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	289	23	28,87	0,0002	Erweitert dominiert
17. HPV + Pap-Triage, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	299	10	28,87	0,0001	Erweitert dominiert
9. HPV, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	325	26	28,87	-0,0048	Dominiert
10. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	345	46	28,88	0,0025	28.400
8. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	359	14	28,87	-0,0023	Dominiert
16. HPV + Pap-Triage, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	362	17	28,88	0,0002	93.700

Tabelle 42: Absolute und inkrementelle diskontierte Kosten und Lebenserwartung sowie IKEV* – Fortsetzung

13. HPV + Pap, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	383	21	28,88	0,0000	Dominiert
7. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	438	77	28,88	0,0000	Erweitert dominiert
2. Pap, 1 J, Alter: 20 J	514	76	28,88	0,0005	Erweitert dominiert
6. HPV, 1 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	637	123	28,88	0,0012	155.500

HPV = Humanes Papillomavirus. IKEV = Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis. Inkr. = Inkrementell. J = Jahr. Pap = Test nach Papanicolaou.

* Gerundete Werte

Dominanzbericht:

Strategie 3 wird dominiert von 11.

Strategie 18 wird dominiert von 11.

Strategie 9 wird dominiert von 17.

Strategie 8 wird dominiert von 10.

Strategie 13 wird dominiert von 16.

Erweiterter Dominanzbericht:

Strategie 12 wird dominiert von einer Kombination aus 4 und 11.

Strategie 15 wird dominiert von einer Kombination aus 4 und 11.

Strategie 14 wird dominiert von einer Kombination aus 11 und 10.

Strategie 17 wird dominiert von einer Kombination aus 11 und 10.

Strategie 7 wird dominiert von einer Kombination aus 16 und 6.

Strategie 2 wird dominiert von einer Kombination aus 16 und 6.

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.

DIMDI
Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information